

[¹⁸F]FDG 자동합성장치 개발

The Development of [¹⁸F]FDG Synthesizer

허민구, 김상욱, 이재용, 양승대, 전권수

원자력의학원

서울시 노원구 공릉동 215-4

요 약

암의 조기진단에 사용하는 [¹⁸F]FDG의 합성을 위한 자동화장치를 개발하였다. 합성을 위한 합성장치모듈과 합성장치를 구동하고 제어하는 PLC 기반 컨트롤러 및 사용자 인터페이스 장치인 모니터링 장치로 구성되는 시스템을 개발하였으며 개발된 시스템을 사용하여 합성을 수행하였다. 합성시간은 35분이었으며 합성순도는 평균 98%, 합성수율은 30%이상 이었다.

Abstract

The automatic system for [¹⁸F]FDG production using for the diagnosis of cancer has been developed. This automation system was consisted of a synthesizer module, a PLC based controller and a PMU for graphic user interface. By this system. the radiochemical purity was over 98%, the production yield was over 30% after synthesise and elapsed time was 35 minute.

1. 서 론

암의 진단 기술은 여러 가지가 있으나 수술을 하지 않고 인체영상을 얻어 진단하는 방법으로 X-선 단층촬영(CT, Computed Tomography),^{1,2} 핵자기공명 영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging)^{3,4} 및 핵의학적 진단방법으로 단일광자 방출 단층촬영(SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography)^{5,6}와, 양전자방출 단층촬영(PET, Positron Emission Tomography)^{7,8} 등이 개발되어 사용되고 있다. CT는 인체에 X-선을 조사하고 통과하는 X-선의 감쇠를 영상화하며, MRI는 수소의 인체 내 분포를 통해 영상을 얻는 방법으로, 이들은 주로 해부학적 또는 구조적 인체 영상을 얻을 수 있다. 이에 반해 양전자 방출 단층촬영장치는 생화학 혹은 약리학적 기능을 영상화하여 준다.^{9,10}

양전자방출 단층촬영장치(Positron Emission Tomography)는 1974년 Ter-Pogossian등

에 의하여 개발되었으며¹¹, 최근 핵의학에서 활용이 급속히 증가하고 있으며, 빠르게 발전되고 있는 기능 진단 기술이다. 양전자방출 단층촬영은 양전자를 방출하는 방사성동위원소나 표지화합물을 투여한 후, 투여한 물질의 생체 내 분포를 영상화하는 기술이다. [2-¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose(¹⁸F)FDG)는 PET와 더불어 핵의학에서 가장 빈번하게 사용되는 방사성의약품의 하나이다. [¹⁸F]FDG는 neurology에서 국부 뇌 glucose 이용을 정량적으로 결정하고, 심근에서의 glucose turnover를 측정하는 데 이용된다.

이와 같은 이유로 1970년대 말 Brookhaven group이 친전자성반응으로 [¹⁸F]FDG를 합성한 이래 다른 여러 가지 친전자성, 혹은 친핵성반응에 의한 합성법이 발표되었다. 친핵성반응의 경우 무담체 [¹⁸F]Fluoride(¹⁸F⁻)를 이용한다. 이러한 반응들은 잘 알려져 있으며 최근에는 무담체 [¹⁸F]Fluoride(¹⁸F⁻)를 이용한 친핵성 치환반응 가운데 aminopolyether에 의한 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-triflyl-β-D-manno-pyranose의 치환반응이 가장 효과적이고 널리 이용되고 있으며, chemical blackbox라 불리는 자동합성장치도 상품화되어 있다.¹² 여기서는 triflate를 사용하는 합성방법을 자동화한 합성장치를 개발하여 방사성동위원소 작업자의 안전성 확보와 합성장치의 국산화를 이루고자 하였다.

2. 대상 및 방법(Materials and Methods)

1) 합성 scheme

전구체로 20mg의 mannose triflate를 사용하였으며 HCl 1.0N 용액을 가수분해 반응에 이용하였다. 그림 1에 합성장치에 사용하기 위한 scheme을 나타내었으며 그림2는 합성과정과 합성장치의 역할을 flowchart로 나타낸 그림이다.

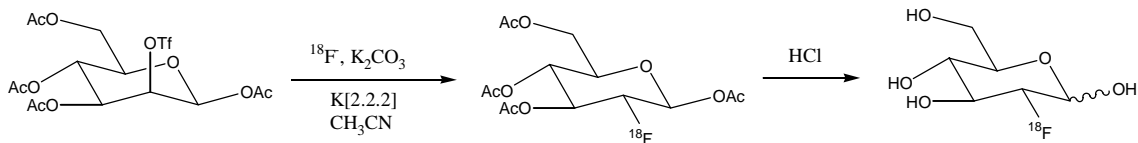


그림 1. Scheme of [¹⁸F]FDG

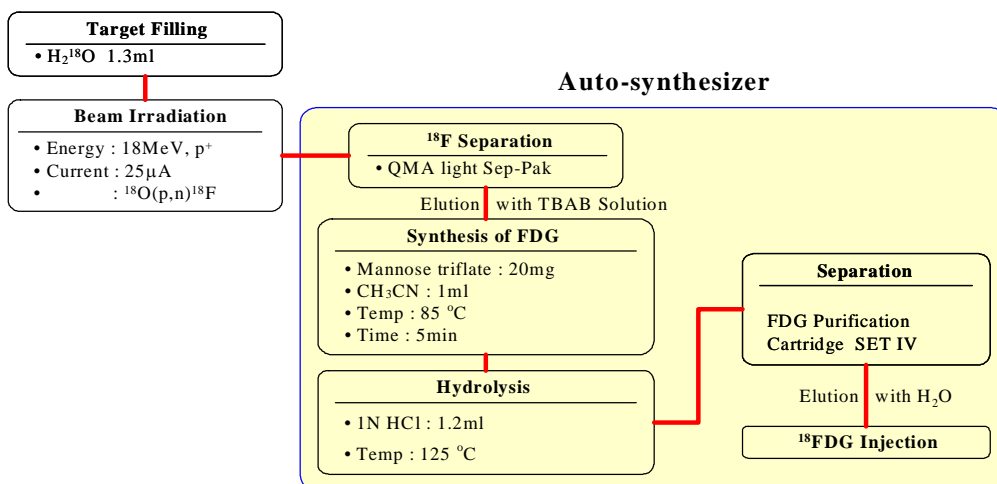


그림 2. Flowchart of [¹⁸F]FDG production

2) 시스템 구성

합성을 위한 전체 시스템의 구성은 크게 세부분으로 나뉜다. 합성을 위한 모듈과 제어를 위한 컨트롤러 그리고 사용자 인터페이스를 위한 모니터링 기기로 구성되며 각 기기의 연결은 24pin connector와 RS232C 통신케이블을 사용함으로써 기기의 범용성을 높일 수 있도록 하였다.

Synthesizer Module : 합성 scheme에 따른 모듈의 구성도는 그림3과 같다. 밸브기구는 내화학성이 비교적 우수하다고 판단되는 Burkert제품을 사용하였으며 튜빙라인은 테프론제품을 반응조는 Quartz를 사용하였다. 반응조의 기밀장치는 PEEK 재질을 사용하여 오랜 사용에도 방사선경화가 발생하지 않도록 하였다. 그리고 반응과정중 반응조의 압력변화를 측정하기 위하여 압력센서를 설치하였으며 PLC와의 연결을 위한 2개의 communication port를 설치하였다.

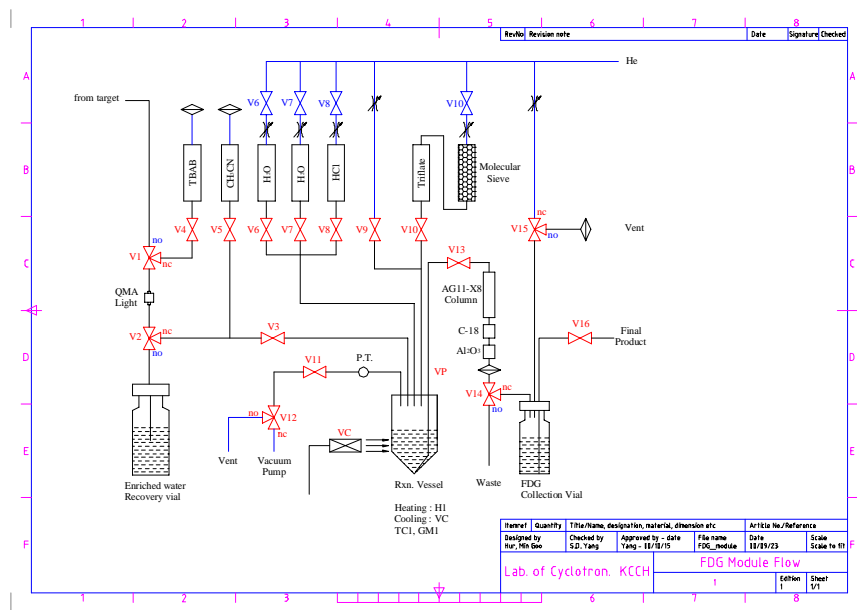


그림 3 Diagram of synthesizer module

Thermal control : FDG의 합성에 있어서 중요한 사항이 반응온도의 조절이다. 이를 위한 반응조의 가열 및 냉각을 위한 기구를 그림과 같이 설계 제작하였다. 반응조의 가열은 전기 열선을 이용하였으며 전원은 30VAC, 10A를 사용하였다. 냉각은 압축공기의 분사를 통한 냉각을 사용하였다. 반응조와 가열기구 사이에는 접촉열저항을 감소시키기 위하여 silicon oil을 사용하였으며 온도의 측정은 K-type의 thermocouple을 사용하였다. 온도측정부위와 내부의 실제 온도 그리고 전도특성을 확인하기 위하여 가열기구의 특성 실험을 그림5와 같이 수행하였다.. 이를 통하여 얻은 온도 편차를 제어프로그램에 보정값으로 입력하여 사용하였다. 온도제어 방법은 PID제어방식으로 선택하여 외부 환경의 변화에 대한 빠른 응답성을 가지도록 하였으며 각각의 PID제어 상수는 auto-tuning program을 작성, 사용하여 결정하였다. 실제 합성에 이용하기 위한 실험에서 반응조를 40℃에서 120℃까지 상승시키는데 필요한 상승시간은 1분이었고, 반대로 냉각하는 경우의 냉각시간은 50초 이었으며 설정온도

유지의 평균 편차는 $-0.5^{\circ}\text{C} \sim +1.6^{\circ}\text{C}$ 이었다.

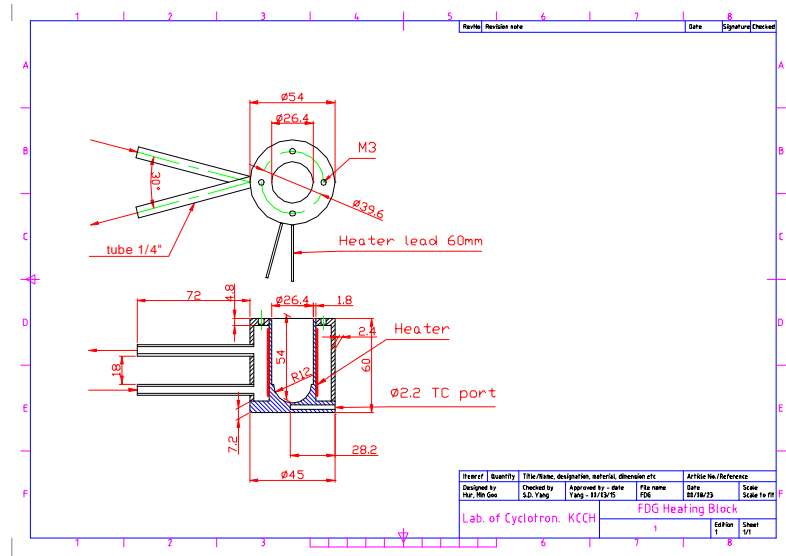


그림 4 Heating block

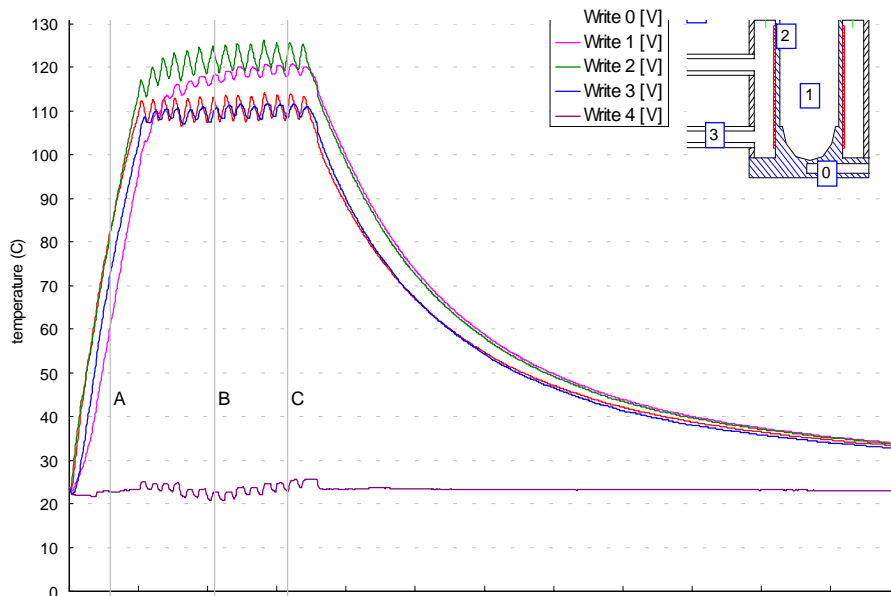


그림 5. Characteristic of heating block

PLC Programe : 기기 제어를 위한 PLC 프로그램의 구성은 그림6과 같다. 그림2의 합성 순서를 바탕으로 이를 34단계부분으로 나누어 각 단계별로 동작하는 step sequence 프로그램을 작성하였고 각 단계의 명령은 기기동작을 위한 프로그램에 전달되며 프로그램의 시작 및 제어를 위한 명령은 PMU(Touch panel, LG산전 이하 PMU)의 입력명령을 받아서 처리하도록 하였다. 또한 PLC의 처리결과 및 실시간 동작을 PMU로 전송하여 사용자가 PLC를 통하여 이루어지는 기기의 동작을 PMU를 통하여 확인할 수 있도록 구성하였다. 제어프로그램은 자동시퀀스 중에도 수동으로 제어가 가능하도록 하여 기기의 운영에 유연성을 부여

하였다.

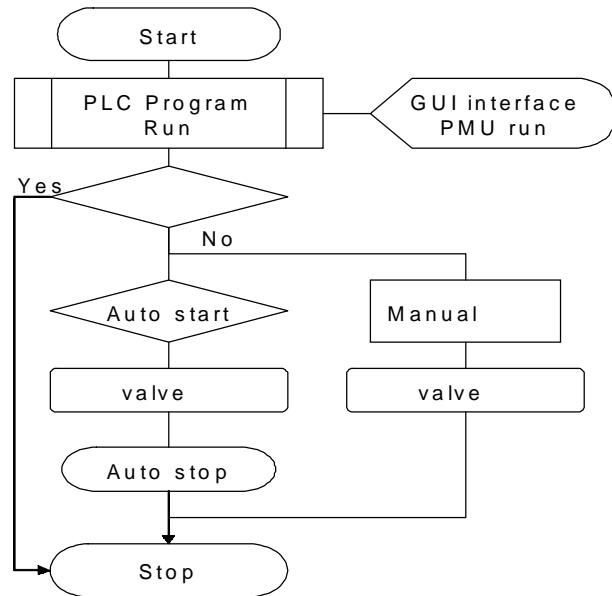


그림 6. Flowchart for PLC program

Monitoring unit : 사용자인터페이스를 위한 기기 및 기구로서 PMU를 사용하였다. PMU에는 그림7과 같이 시스템의 구성도가 표시되며 사용자는 이 화면에 표시된 시스템 구성도에서 원하는 밸브의 동작 및 온도의 설정이 가능하다. PLC 프로그램과 연동으로 동작할 수 있도록 하여 자동운전 중에 문제가 발생할 경우 시스템을 정지시키고 다시 적절한 단계에서 시스템을 재시작 할 수 있도록 step sequence의 화면을 두었다. 화면전환의 경우에도 기존에 입력하여 수행중인 명령은 정지명령(stop) 없이는 계속 유효하도록 하였다.

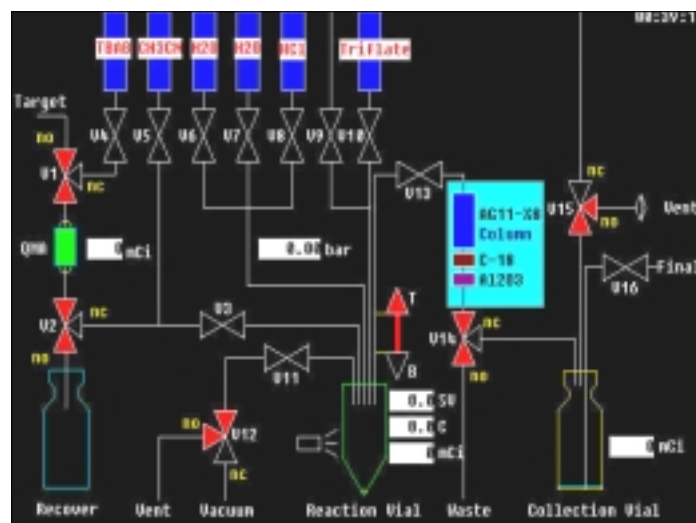


그림 7. Graphic interface window

3) [^{18}F]FDG합성 실험

제작한 자동화기기와 프로그램을 사용하여 합성실험을 실시하였으며 각 실험 시행 후 불필요하거나 변경이 필요한 변수는 수정하여 다음 실험을 행하였다. 실험을 위한 F-18의 생산은 원자력병원의 50MeV cyclotron과 싸이클로트론 응용연구실의 O-18 water target을 사용하여 생산하였다.

3. 결과 및 결론

F-18을 이용한 FDG의 합성을 위한 system의 안전성 평가와 동작의 정확성을 위한 실험을 수행하였다. 자동운전시 전체 작업 수행시간은 35분이며 이는 온도제어에 의한 시간지연을 포함하는 시간이다. 그림8은 전체 system을 실험을 위하여 hot-cell에 설치한 모습이다. 총 5회의 합성실험에 대한 합성순도의 결과는 그림9와 같으며 합성 후 합성된 FDG의 품질은 TLC를 사용하여 확인하였다. 합성순도는 98%이상이며 합성수율은 30% 이상이다. 5번째 실험은 밸브의 소손으로 낮은 합성순도를 가지게 되었다. 합성 후 합성물의 수율 향상을 위해 가열 및 냉각시간의 감소가 필요하며 실제 합성이 수행되는 반응조의 재질과 기밀이 합성에 많은 영향을 주는 것으로 생각된다. 또한 데이터 수집장치가 보완된다면 상용화가 가능하리라 생각된다.



그림 8. [^{18}F]FDG Synthesizer

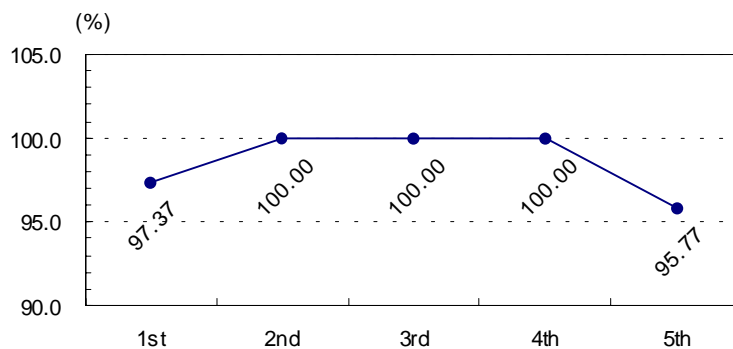


그림 9. Production yield

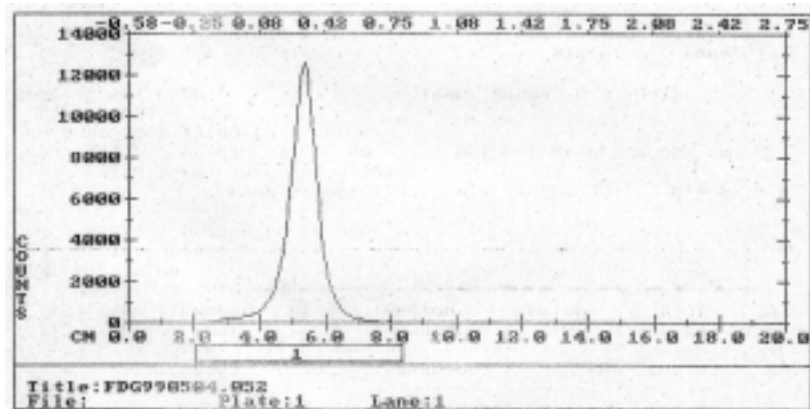


그림 10. TLC test result

4. Reference

- 1) Arand M.; Hartwig E.; Kinzl L. and Gebhrd F., *Aided surg.* 2001, 6, 170
- 2) Sohaib S. A.; Peppercorn P. D.; Horrocks J. A.; Keene M. H.; Kenyon G. S. and Reznek R. H., *Br. J. Radiol.*, 2001, 74, 157
- 3) Hamilton C. A.; Link K. M.; Salido T. B.; Epstein F. H. and Hundley W. G. *J Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2001, 3, 297.
- 4) Pevsner P. H.; Eichenbaum J. W.; Miller D. C.; Pivawer G.; Eichenbaum K. D.; Stern A.; Zakian K. L. and Koutcher J. A., *J. Pharmacol. Toxicol Methods* 2001, 45, 227
- 5) Sun S. S.; Chen T. C.; Yen R. F.; Shen Y. Y.; Changlai S. P. and Kao A. *Anticancer Res.*, 2001, 21, 2957
- 6) Brix G., Henxe M.; Knopp M. V.; Kacht R.; Doll J.; Junkermann H.; Hawighorst H. and Haberkorn U., *Eur. Radiol.*, 2001, 11, 2058
- 7) Koffron A.; Fryer J. P. and Abecassis M. *Cancer Treat. Res.*, 2001, 109, 77
- 8) Duncko R.; Brtho J.; Kevetnansky R. and JezovaD., *Cell Mol. Neurobiol.*, 2001, 21, 403
- 9) Shung K. K.; Smith M. B. and Tsui B. M. W., *Principles of Medical Imaging*, 2001, 21, 403
- 10) Stocklin G. and Pike V. W., *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography*, 1993, Kluwer Academic Publishers.
- 11) Ter-Pogossian M. M.; Phelps M. E.; Hoffman E. J. and Mullania A., *Radiology*, 1975, 114, 89
- 12) Hamacher, K., Blessing, G., Nebeling B., *Appl. Radiat. Isot.*, 1990, 41, 49