

# 국산 싸이클로트론을 이용한 방사성의약품 생산 현황

안 순 혁

원 자 력 의 학 원  
RI 및 방사성의약품 개발실  
동위원소 생산과제 책임자

1986년 원자력의학원에 국내 최초로 50MeV 싸이클로트론이 도입되어 1989년 최초의 국산 가속기 방사성의약품이 시장판매를 시작한 이래로 2004년 현재는 약 10기의 싸이클로트론이 방사성의약품의 생산을 위해 가동되고 있다. 거의 대부분이 PET 용 양성자 방출 핵종 생산용 소형 가속기이다. 약성종양 조기진단분야에서 FDG-PET의 높은 유용성으로 인해 국내에서도 PET용 방사성의약품을 생산하기 위한 가속기 수요가 급증하고 있는 가운데, 원자력의학원의 국산 싸이클로트론 개발은 시기적으로 시사하는 바가 크다 하겠다.

원자력의학원내에 설치된 국산 싸이클로트론 KIRAMS-13 1호기는 내부 PIG 이온 원으로부터 수소 음이온을 인출하여 13 MeV의 에너지까지 가속시키는 입자 원형 가속기이다. KIRAMS-13은 77.3 MHz의 고정 주파수를 사용하며, 등시성을 만족하는 고정 자기장 분포를 갖는 AVF 싸이클로트론이다. 빔 인출은 인출 효율이 이론적으로 100%에 달하는 carbon stripping foil을 사용하며, 가속된 수소 음이온은 탄소 박막을 통과하면서 두 개의 전자를 잃어 양이온인 양성자로 전환되어 싸이클로트론 외부로 자연적으로

인출된다. 현재 KIRAMS에서 개발한  $^{18}\text{F}$  타겟은 더블 그리드 타입으로 평균 50mCi/ $\mu\text{A}$ 의 생산률을 보이고 있고 최대 80 $\mu\text{A}$ 까지 빔의 조사가 가능하다. 이와 같이 인출된 13MeV의 양성자는 4개의 타겟을 동시에 장착할 수 있는 외부 타겟 시스템으로 이송되어진다. 국산 싸이클로트론 KIRAMS-13은 가속되는 입자에 따른 분류에 따르면 "proton-deuteron" type이며, PET 용 핵종 중  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ 의 생산에 유용하게 사용될 수 있다.

$^{18}\text{F}$  생산과 FDG 합성에 필요한 타겟장치 및  $^{18}\text{O}$  loading장치, FDG 자동합성장치를 원자력의학원 자체 기술로 모두 제작하였으며, 장착된 타겟 간의 전환,  $^{18}\text{O}$  loading, FDG 합성 등 모든 생산 및 합성 공정이 완전 자동시스템을 통해 가동되며, 수동으로 작동도 가능하다. 설치된 싸이클로트론과 FDG 합성장치는 수개월간의 자체 시험 과정을 거쳐 각각의 장비에 대한 operation qualification test를 성공적으로 마쳤다. 이 과정의 FDG 시험 생산에서 얻어진 결과를 바탕으로 원자력의학원 방사성의약품 생산팀에서 직접 생산에 투입을 목적으로 2004년 3월에서 7월까지 이 13 MeV 싸이클로트론 및

자동합성장치의 Performance Qualification test (장기 효능시험)을 실시하였다. 이 싸이클로트론의 유용성은 FDG 주사액을 이용한 종양 진단을 주목적으로 하는 중소규모 PET 센터나 PET Chemistry를 연구하고자 하는 대학의 생화학 연구실등 에서 사용할 수 있도록 설계되었으므로 플루오라이드  $^{18}\text{F}$  및 FDG의 공급능력 진단을 1차적 목적으로 하였다.

13 MeV 싸이클로트론의 가동은 약 24~28  $\mu\text{A}$ 의 빔전류세기로 평균 90분 조사하였을 때 평균 1.3~1.4 Ci의  $^{18}\text{F}$ 을 얻을 수 있었다. 원자력의학원 자체 기술로 제작한 FDG 합성모듈을 사용하여 बै치당 약 500~650 mCi의 FDG를 생산해내고 품질관리시험을 거쳐 분석하였다. 방사학적 순도와 화학적 순도 등에서 대한약전, 미국약전, 유럽약전 등에 제시된 순도기준에 결격사유 없는 우수한 품질의 FDG로 분석되어 약 85명의 환자에게 수주간 공급되었다.

국산 싸이클로트론 및 국산 자동합성장치를 통한 FDG의 생산은 성공적으로 이루어졌다. 특히  $^{18}\text{F}$ 의 실제 얻어진 생산량은 예상 이론치와 거의 일치하여 가동시 예측 정확도가 매우 높아 안정적인 공급이 가능하였다.

또한 자체 제작한 FDG 합성장치는 Nuclear Interface사의 모듈을 응용한 것으로서 총 합성시간은 26분으로 수입제품과 비슷하였다. 합성시 중간공정을 점검할 수 있는 압력 계측기가 장착되어 있어 이상현상을 바로 발견할 수 있어 편리하였다. 합성수율도 47~64%로 현재 이 분야에서 널리 사용중인 수입제품과 유사한 결과를 보여주었다.

소형 싸이클로트론을 이용한 FDG의 합성

에는 안정적 공급여부가 가장 요구된다 하겠다. 일반적으로 소규모의 PET 1대를 가동하고자 하는 병원의 경우 하루 8명의 환자에 대해 PET 검사를 실시하고자 할 때 필요한 FDG량은 약 600 mCi 정도이며 현재의 국산 싸이클로트론 성능만으로도 충분히 안정적으로 공급할 수 있다고 하겠다. FDG의 합성과 관련하여 100%의 가동성공을 위해서는 기기 설치 뒤에도 operator들에 의한 유지보수 노력이 필수적이다. Radiolabeling Chemistry에는 무수히 많은 factor들이 작용하므로 알 수 없는 원인에 의한 합성실패가 있을 수 있기 때문이다.

13 MeV 싸이클로트론을 이용한 FDG주사액의 일상생산 16회를 분석한 결과 11회에서 평균 53.36%의 정상수율로 FDG를 생산할 수 있었다. 나머지 4회의 경우 생산장치인 모듈의 원인이 1회, 회수 line 에 의한 고장이 2회였으며, 가속기 자체에 의한 문제가 발생한 경우는 단 1회 있었으며 단시간내 수리가 가능한 경우였다. FDG의 성공적인 생산으로 이제 소규모 싸이클로트론의 이용은 모든  $^{18}\text{F}$  표지화합물의 사용에 유용하다고 하겠다. 현재 PET 임상연구에 사용되는 방사성의약품의 대부분이  $^{18}\text{F}$ 으로 표지된 것이며 동일한 합성방법을 생산에 응용하기 때문이다.

FDG는 암세포가 생리적으로 갖고 있는 변화된 포도당 이용율을 PET 영상을 통해 가시화해줌으로서 악성종양의 정확한 부위는 물론 악성도까지 분석할 수 있게 해준다. FDG는 글루코즈의 이용율이 높은 brain의 경우에는 종양의 진위를 가리기가 어려운 것이 단점인데 이를 보완하는 것으로써 현재 널리 쓰이고 있는 것이 핵산유도체인 FLT 와

아미노산 유도체인 FET 가 있다. 이들 두 의약품 모두 우리 의학원에서 연구중인 것으로 FDG 합성법과 유사하므로 자동합성장치를 이용한 생산이 가능할 것으로 생각된다.

13MeV 싸이클로트론의 가동으로 얻어지는 1~1.5Ci의 <sup>18</sup>F은 임상 연구용 방사성의약품의 생산 및 연구에 충분한 양이며 이제 이를 응용하는 일은 Radiofluorination이 가능한 모든 화학물질에 적용 가능하다. <sup>18</sup>F은 반감기 110분이며 β<sup>+</sup> 방출하여 붕괴되며 다음과 같은 핵적 물리학적 특성 때문에 가장 이상적인 양전자 방출 핵종으로 알려져 있다. 즉 110분이라는 반감기는 <sup>11</sup>C이나 <sup>13</sup>N에 비해 화학자들이 이를 원료로 합성하기에 충분한 시간을 주며 임상전문의에게는 주사후 1~2시간 정도의 분포후 영상학적 kinetic study도 가능하게 해 준다. 또한 보통의 유기화합물의 가장 흔한 구성원소인 H, OH 기 대신 Fluorine을 치환시키면 얻어진 F-표지 화합물은 원화합물의 크기를 크게 변화시키지 않고 약간의 물리화학적 행동만 변화시키므로 이미 생물학적 특성이 알려져 있는 모화합물에 <sup>18</sup>F을 도입하여 새로운 radiotracer를 개발하기 쉬우며 같은 이유로 일반의약품의 개발에도 응용할 수 있다. 실제로 영국에서는 종양치료용 약품을 개발하는 과정에서 초기 lead-compound를 찾거나 전 임상 후 임상시험에 들어가기 전에 효능검사 차원에서 PET-tracer를 이용하고 있다. 그리고 <sup>18</sup>F의 양성자 에너지는 다른 양성자방출 동위 원소에 비해 낮기 때문에 영상의 해상도가 높다는 것이다. 이러한 이유로, 이미 널리 사용되고 있는 FDG 이외에 다른 <sup>18</sup>F 표지 방사성

의약품을 개발하기 위한 연구가 전세계적으로 활발히 이루어지고 있는데 특히 종양학에서의 응용이 눈부시다. PEP-Oncology에서 임상학적으로 유용하다고 밝혀진 <sup>18</sup>F 표지화합물을 정리하면 다음과 같다.

- <sup>18</sup>F Labeled Proteins and Peptides :  
monoclonal antibody, bombesin, vasoactive intestinal peptide, growth factors
- receptors :
- Hypoxia : [<sup>18</sup>F]FMISO
- Gene Therapy : [<sup>18</sup>F]FHBG
- Marker for Proliferation
  - Tissue specific : [<sup>18</sup>F]FLT, [<sup>18</sup>F]FMAU
  - Brain Tumors : [<sup>18</sup>F]FET, [<sup>18</sup>F]FMT, [<sup>18</sup>F]FACBC
  - Breast Cancer : [<sup>18</sup>F]FES
  - Prostate Cancer : [<sup>18</sup>F]DHT
  - Colorectal Cancer : [<sup>18</sup>F]FU(to detect liver metastases)

일반적으로 PET 센터가 새로 생겨날 경우 규모나 목적, 예산능력에 따라 어떤 타입의 가속기를 설치할 것인가를 결정하게 될 것이다. 일단 설치된 가속기의 1차적 유용성은 <sup>18</sup>F 및 FDG의 안정적인 공급의 가능여부가 될 것이며 이 부분에서 국산 싸이클로트론은 일차적으로 안정적인 공급을 만족시킬 수 있음이 입증되었다. 또한 그 생산능력은 국내 연구개발진에 의해 계속 upgrade 될 것임이 예상된다. 그러나 국산 혹은 수입제품이냐를 떠나서 가속기의 2차적 유용성은 이를 설치하고난 후 이로부터 생산되는 PET 핵종을 원료로하여 여러가지 유익한 PET용 방사성의약품을 개발하고자 하는 핵의학자나 화학자의 의지에 더 달려있다고 하겠다. **KRIA**