

# Research status for long term half-life PET radioisotopes in KIRAMS

Jung Young Kim<sup>1</sup>, Hyun Park<sup>1</sup>, Kwon Soo Chun<sup>\*2</sup>, and Gwang Il An<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Molecular Imaging Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences;

<sup>2</sup>Radiopharmaceuticals Production Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

## ABSTRACT

It is essential use of long term half life radioisotopes for positron emission tomography (PET) imaging study of biopharmaceuticals because most of biopharmaceuticals have long biological half-life. Some representative isotopes are <sup>124</sup>I, <sup>64</sup>Cu, <sup>89</sup>Zr and so on. These PET radioisotopes and their radiopharmaceuticals have recently received growing interest because of long half life and good imaging properties. Furthermore, <sup>64</sup>Cu and <sup>89</sup>Zr can be used in a number of radiopharmaceuticals due to its ease of conjugation to peptides and antibodies using the proper chelator. In recent years, since <sup>124</sup>I was first developed in 2005, we have been studied to develop an efficient method and procedure for producing these radioisotopes, and we have made considerable progress in production of long term half life radioisotopes. This review introduces the general production system, purification procedure, and several advances on targeting method for <sup>124</sup>I and <sup>64</sup>Cu in KIRAMS. *J Radiopharm Mol Probes 1(1):1-8, 2015*

**Key Words:** Long term half life radioisotopes, Iodine-124, Copper-64, Positron emission tomography(PET), Biopharmaceuticals, Chelation

## Introduction

최근 들어 세계적으로 <sup>124</sup>I( $t_{1/2}$ =4.2일), <sup>64</sup>Cu( $t_{1/2}$ =12.7 시간) 및 <sup>89</sup>Zr( $t_{1/2}$ =3.3일)와 같은 장반감기 positron emission tomography (PET) 진단용 방사성동위원소 및 방사성의약품을 이용한 연구가 선진국을 중심으로 확장되고 있으며, 국내에서도 연구자들의 관심이 증가하는 추세이다(1-4). 이들 동위원소들은 상대적으로 긴 시간의 반감기 특성을 이용하여 생체 대사가 느린 펩타이드와 항체 등의 바이오의약품에 유용하게 적용될 수 있으며, 특히 <sup>64</sup>Cu 및 <sup>89</sup>Zr와 같은 금속성 방사성동위원소들은 킬레이션에 의해 다양한 화합물에 응용될 수 있다는 장점이 있다(2-4).

<sup>124</sup>I는 양전자를 방출하는 방사성동위원소로서 4.2일의 긴 반감기를 가지기 때문에 PET에 의한 진단 및 연구에

널리 이용될 수 있으며, 양전자 방출(25%)과 전자 포획(75%)으로 붕괴하므로 PET을 이용한 진단에 효과적으로 적용될 수 있는 방사성동위원소이다. 본 기관에서는 국내 최초로 <sup>124</sup>I의 생산 기술력을 확보한 이후, 생산 수율 향상에 대한 연구를 수행함과 동시에 <sup>124</sup>I가 도입된 Annexin V, Cyclic RGD, 그리고 IPT,  $\beta$ -CIT 및 FP-CIT와 같은 dopamine transporter tracers에 대한 연구를 수행하였으며, 정상적인 핵산 유도체의 체내 불안정성을 극복하기 위한 구조적 변형의 일환으로 carbocyclic d4IU 및 ddIVDU와 같은 carbocyclic nucleosides를 합성하여 우수한 결과들을 얻을 수 있었다(5,6).

<sup>124</sup>I와 달리 금속성 방사성동위원소인 <sup>64</sup>Cu는 일반적인 화합물의 구조에 직접 도입이 어려운 문제점이 있지만, 킬레이션을 통하여 다양한 화합물에 도입이 가능하다는

Received February 26, 2015 / Revised March 27, 2015 / Accepted April 2, 2015

**Corresponding Author:** Gwang Il An

Molecular Imaging Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Tel: +82-2-970-1639, Fax: +82-2-970-2409, E-mail: gwangil@kirams.re.kr

Kwon Soo Chun

Radiopharmaceuticals Production Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Tel: +82-2-970-1337, Fax: +82-2-970-2409, E-mail: kschun@kirams.re.kr

Copyright © 2015, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

장점이 있다. 또한, PET 영상을 얻는데 필요한 양전자를 약 17% 방출하고, 암 치료에 이용될 수 있는 베타선을 약 38% 방출함과 동시에 12.7시간의 반감기로 인하여 지연 영상의 시간에 따른 정량적인 변화를 측정하는데 적합할 뿐만 아니라, 현재 방사성의약품으로 가장 널리 이용되고 있는  $^{18}\text{F}$ ( $t_{1/2}=110$ 분)에 비해 약 7배 정도의 긴 반감기를 가지고 있어 핵의학 및 분자영상 연구에 매우 유용하게 이용될 수 있다. 본 기관에서는 지난 2005년  $^{124}\text{I}$ 의 생산 체계를 구축한 이래 2007년도에  $^{64}\text{Cu}$ 의 생산 기술력을 확보하였으며, 2007년 이후로 정기적인 생산을 통해 주관기관 뿐만 아니라 국내 관련 연구 기관에 연구지원을 수행하고 있다.

그 동안의 연구 결과들을 토대로 분석해보면, 방사성동위원소  $^{124}\text{I}$  및  $^{64}\text{Cu}$ 의 생산 효율에 영향을 주는 주요 요인으로는 a) 표적당 농축 물질( $^{124}\text{I}$ 의 경우  $^{125}\text{TeO}_2$ ,  $^{64}\text{Cu}$ 의 경우  $^{64}\text{Ni}$ )의 도금량, b) 양성자 빔 조사시간, c) 양성자 빔 에너지의 보정 효과, d) 농축 물질의 순도, e) 방사성동위원소의 회수 조건 등으로 분석되어질 수 있는데, 이 중에서도 농축 물질의 도금량이 가장 중요한 조건이라고 할 수 있으나, 원료물질이 워낙 높은 가격( $^{64}\text{Ni}$  1 g당 약 5천5백만원,  $^{125}\text{TeO}_2$  1 g당 약 9백만원)에 수입이 되다 보니, 양성자 빔 조사 시간이라는 기본적인 요인을 제외하고, 빔 조사(빔 에너지 보정) 및 회수 조건을 최적화하기 위한 연구를 집중적으로 수행하였다. 특히  $^{64}\text{Ni}$ 의 경우 95%의 농축 물질을 이용하게 되면, 현재의 조건보다 연구비 규모를 절반 가까이 줄일 수 있다는 장점이 있지만,  $^{64}\text{Cu}$  이외의 불순물들이 다소 얻어지는 등, 고순도의 방사성동위원소를 생산하는데 악영향을 미칠 수 있으므로 99% 이

상 고순도의 농축  $^{64}\text{Ni}$ 를 이용하여 연구를 수행하고 있다. 현재 본 기관에서 정기적인 생산이 이루어지고 있는 장 반감기 동위원소로는  $^{124}\text{I}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  그리고  $^{89}\text{Zr}$  등이 있는데, 이 중에서 국내 연구자들에게 무상으로 연구지원이 이루어지고 있는  $^{124}\text{I}$  및  $^{64}\text{Cu}$ 에 대해 논의하고자 한다.

## Materials and Methods

본 연구에 사용된 모든 화학 약품들은 Aldrich, Merck, Junsei 사의 제품을 정제 없이 혹은 경우에 따라서는 정제하여 사용하였으며, 이온교환수지(AGI-X8)는 BioRad사의 제품을 구입하여 사용하였다. 감마선 핵종 분석은 Ortec사의 고순도 게르마늄 검출기(HPGe)와 결합된 다중과도 분석기(multichannel analyzer)를 이용하여 수행하였다. 동위원소의 생산을 위하여 사용된 원료물질  $^{125}\text{TeO}_2$ 와  $^{64}\text{Ni}$ 는 Isoflex사의 제품을 사용하였으며, 본 기관에서 보유한 50MeV 가속기(Scanditronix, 1985)를 이용하여 빔 조사를 수행하였다.

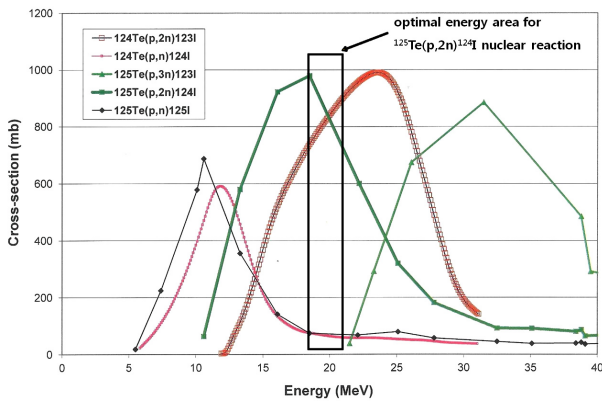
### 1. Iodine-124

일반적으로  $^{124}\text{I}$ 의 생산은 주로  $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$  핵반응 및  $^{125}\text{Te}(p,2n)^{124}\text{I}$  핵반응을 이용하여 생산이 이루어져왔으나, 본 연구에서는 농축 표적인  $^{124}\text{Te}$  및  $^{125}\text{Te}$ 의 가격 그리고 여기 함수에 따른 생산 수율 등을 고려하여  $^{125}\text{Te}(p,2n)^{124}\text{I}$  핵반응을 통해 생산을 수행하였다. 실제로 자연에 존재하는 enriched tellurium (Te)의 조성 비율은  $^{120}\text{Te}(0.1)$  미만,  $^{122}\text{Te}(0.1)$ ,  $^{123}\text{Te}(0.5)$ ,  $^{124}\text{Te}(0.8)$ ,  $^{125}\text{Te}(98.3)$ ,  $^{126}\text{Te}(0.1)$ ,  $^{128}\text{Te}(0.1)$

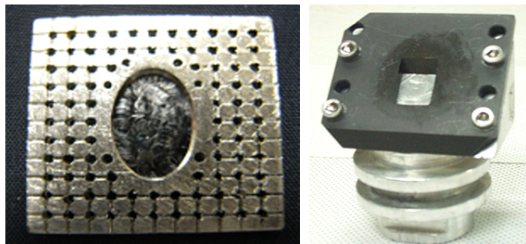
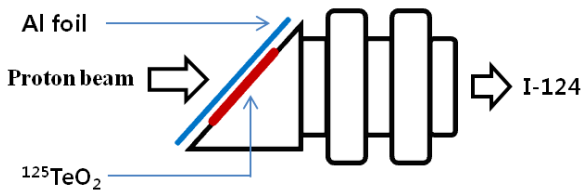
Table 1. Decay data of radioiodines<sup>a)</sup>

Nuclide	Half-life	Mode of decay (%)	$E_{\beta+}$ (MeV)	$E_{\gamma}$ (KeV)	$I_{\gamma}$ (%)
$^{119}\text{I}$	19.1 min	$\beta+$ (51) EC (49)	2.35	257.5	86.7
$^{120}\text{mI}$	53 min	$\beta+$ > EC	3.75	1345.9 601.1	18.9 87
$^{120}\text{gI}$	1.35 h	$\beta+$ (56) EC (44)	4.00	1523.0 601.1	11.2 5.8
$^{121}\text{I}$	2.12 h	$\beta+$ (13) EC (87)	1.15	212.2	84.3
$^{122}\text{I}$	3.63 min	$\beta+$ (77) EC (23)	3.12	564.1	18
$^{123}\text{I}$	13.27 h	EC (100)		159	83.3
$^{124}\text{I}$	4.18 d	$\beta+$ (25) EC (75)	2.13	602.7 1691.0	60.5 10.4
$^{125}\text{I}$	59.4 d	EC (100)		35.5	6.7

a) $^{125}\text{Te}(p,xn)$ -reactions leading to the formation of the radioiodines of masses 119-125.



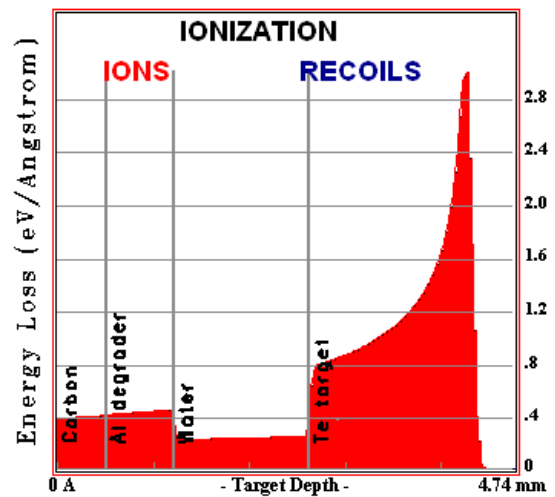
**Figure 1.** Excitation functions of (p,xn) nuclear reactions on  $^{124}\text{Te}$  and  $^{125}\text{Te}$  enriched target material.



**Figure 2.** Schematic diagram of the  $^{125}\text{Te}$  target for production of  $^{124}\text{I}$ . This target inclined  $45^\circ$  with respect to the direction of the proton beam. We used aluminum as a beam degrader in order to reduce beam energy.

그리고  $^{130}\text{Te}$ (0.1 미만) 중에서  $^{125}\text{Te}$ 의 조성비가 가장 높기 때문에 원료 물질의 가격도 상대적으로 높지 않고, 생산 수율도 좋은 것으로 알려져 있다(7). 이때 빔 조사 에너지의 정도에 따라  $^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{I}$  등의 방사성요오드 동위원소들이 함께 얻어질 수 있는데, 에너지 세기의 범위에 따라 얻고자 하는  $^{125}\text{Te}(p,2n)^{124}\text{I}$  핵반응뿐만 아니라,  $^{125}\text{Te}(p,3n)^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{Te}(p,n)^{125}\text{I}$  핵반응이 부가적으로 일어날 수 있기 때문에 조사되는 에너지의 세기를 효과적으로 조절해주지 않으면 원하지 않는 동위원소가 더 많이 생성될 수도 있고, 특히  $^{124}\text{I}$ 보다 반감기가 더욱 긴  $^{125}\text{I}(t_{1/2}=59.4\text{일})$ 의 생성은 고순도의  $^{124}\text{I}$ 를 얻는데 치명적인 문제점이 될 수 있다 (Table 1).

$^{125}\text{TeO}_2$ 를 이용하여  $^{124}\text{I}$ 를 생산하는 과정에서 최대의 효



**Figure 3.** The energy loss of 30MeV proton in the target system versus penetration depth calculated with SRIM for production of  $^{124}\text{I}$ .

율을 얻기 위해서는 빔 조사가 약 18-21MeV의 영역에서 이루어져야 하는데(Figure 1), 약 28MeV의 에너지에 의해 빔 조사가 이루어지는 본 기관의 50MeV 가속기는 빔 에너지의 조절이 어렵기 때문에, 빔 조사를 위해 표적을 준비하는 과정에서 감쇄제를 이용하여 빔 에너지를 효과적으로 보정해주는 작업이 매우 중요하다(8).

$^{124}\text{I}$ 의 생산을 위한 표적시스템은 냉각효과와 함께 빔 조사시의 핵반응에 대한 안정화 효과를 향상시킬 수 있도록, 기존의 백금 재질 평면 구조에서 타공기법을 도입한 방사형 구조로 설계하여 제작하였다(Figure 2). 또한 에너지의 감쇄를 위해 사용한 알루미늄은 두께를 0.4 mm에서 0.8 mm까지 변화를 주어가며 실험을 수행한 결과, 0.5 mm 두께의 알루미늄을 사용할 때 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다.

이렇게  $^{124}\text{I}$ 의 효과적인 생산을 위한 최적의 에너지 (18-21 MeV)를 이용하기 위하여 표적의 구성 물질들 (carbon window, 감쇄제, 냉각수,  $^{125}\text{Te}$  표적의 두께)과 빔 에너지의 관계를 stopping and range of ions in matter (SRIM) 코드를 이용하여 계산하였다.  $^{124}\text{I}$ 의 생산을 위한 양성자 빔은 초기에 약 28MeV의 에너지로 인출되며, 빔 진행방향의 표적에 대한 각도( $45^\circ$ )를 고려한 유효 두께 및  $^{125}\text{Te}$  표적의 두께와 밀도 등을 모두 고려하여  $^{125}\text{Te}$  표적 입사 면에서의 에너지를 계산한 결과, 양성자 빔의 평균에너지는 21.8MeV로 평가되었다(Figure 3).

빔 조사가 이루어지고 나면 Te 표적을 분리한 후, 조사된 표적으로부터  $^{124}\text{I}$ 를 얼마나 효과적으로 회수해주시느냐가 매우 중요하다. 빔 조사 이후에 표적을 분리하여 석영

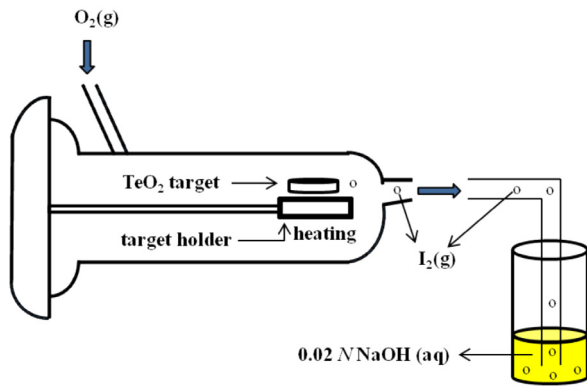


Figure 4. Schematic diagram of collection system for <sup>124</sup>I.

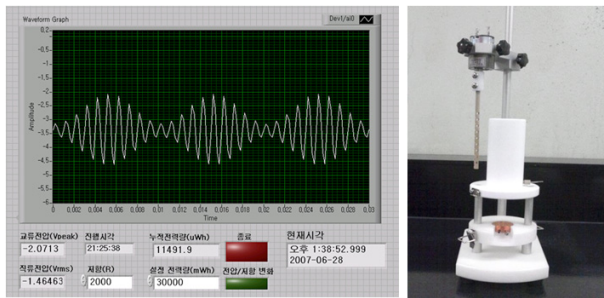


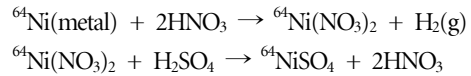
Figure 5. Photo of electric plating equipment for <sup>64</sup>Ni target.

지지대로 옮기고, I<sub>2</sub> 가스의 형태로 얻어지는 <sup>124</sup>I를 운반하기 위하여 TeO<sub>2</sub> 및 iodine 등과 반응하지 않는 O<sub>2</sub> gas를 50-80 mL/min의 유속으로 불어주면서 760°C의 온도까지 가열해주게 되는데, 이는 고체 상태의 <sup>125</sup>TeO<sub>2</sub>가 약 730-740°C의 온도가 되면 액화되기 때문에 Te 표적 내에 포획된 I<sub>2</sub> 가스가 효과적으로 추출될 수 있기 때문이다. 이 작업은 760°C의 온도에서 약 30분간 이루어지며, 승화성 물질인 <sup>124</sup>I는 산소 gas와 함께 이동하면서 미리 준비해둔 0.02N NaOH 용액 속에 Na<sup>124</sup>I의 형태로 회수된다(Figure 4).

이 과정에서 NaOH 용액의 농도가 높을수록 회수 효율이 좋아지는 것은 아니라는 중요한 사실을 확인할 수 있었는데, 회수 용액의 농도가 높을수록 얻어진 동위원소를 이용하여 실험을 수행하는 연구자들이 pH를 조절하는 과정에서 반응 용매의 부피가 늘어나는 등 적지 않은 문제점이 존재하기 때문에, <sup>124</sup>I가 회수된 용매의 농도는 낮을수록 연구자들이 편리하게 실험을 수행할 수 있다.

## 2. Copper-64

<sup>64</sup>Cu의 생산은 농축 니켈(<sup>64</sup>Ni)을 이용하여 수행하였다.



Scheme 1. Chemical process for preparation of nickel sulfate.

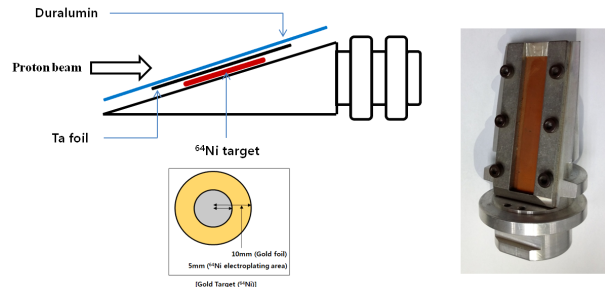


Figure 6. Schematic diagram of a <sup>64</sup>Ni target for production of <sup>64</sup>Cu. This target inclined 13° with respect to the direction of the proton beam. We used duralumin and tantalum as beam degraders in order to control beam energy.

빔 조사를 수행하기 위한 니켈 표적을 만들기 위해서는 <sup>64</sup>Ni를 이용하여 도금용액을 제조해야 하는데, 다음과 같이 농축 <sup>64</sup>Ni로부터 황화 니켈(<sup>64</sup>NiSO<sub>4</sub>)을 얻었다(Scheme 1).

얻어진 황화 니켈은 매 생산 시마다 약 120-150 mg을 취하여 물에 녹인 후, 도금용액을 만들어주었으며, 이 용액으로부터 약 1주일에 걸쳐 도금 작업을 수행하게 되면 빔 조사를 위한 니켈 표적이 완성된다. 니켈 표적을 만들기 위한 도금장치는 한국원자력학원의 독자적인 기술로 설계하여 제작하였으며, 표적 시스템에 장착하여 효과적인 빔 조사가 수행되기 위해서는 적절한 두께와 함께 균일한 상태로 도금이 되어야 하므로, 일정한 전류가 지속적으로 공급될 수 있도록 펄스 제너레이터를 자체적으로 제작하여 실험의 재현성을 높여주었다(Figure 5).

<sup>64</sup>Ni을 이용한 (p,n) 핵반응에 의해 <sup>64</sup>Cu를 생성할 수 있는 양성자 빔의 최적화된 에너지의 범위는 약 10-13MeV의 영역으로 알려져 있는데(9), 본 기관에서 보유하고 있는 50MeV 가속기(Scanditronix, 1985)는 에너지의 변환이 어렵기 때문에, 표적을 준비할 때 duralumin과 tantalum 등의 감쇄체를 이용하여 빔 에너지를 조절하였다(Figure 6).

에너지의 감쇄를 위해 사용하는 감쇄체의 두께는 동일한 농축 니켈의 도금량을 기준으로 하여, 0.025 mm 두께의 탄탈륨(Ta)을 사용하여 주었고, 두랄루민을 0.2 mm부터 0.8 mm까지 변화를 주어가며 <sup>64</sup>Cu의 생산에 대한 비교 실험을 수행한 결과, 0.4 mm 미만의 두께에서는 감쇄 효율이 크지 않았고, 두께가 너무 두꺼울 경우에는 냉각

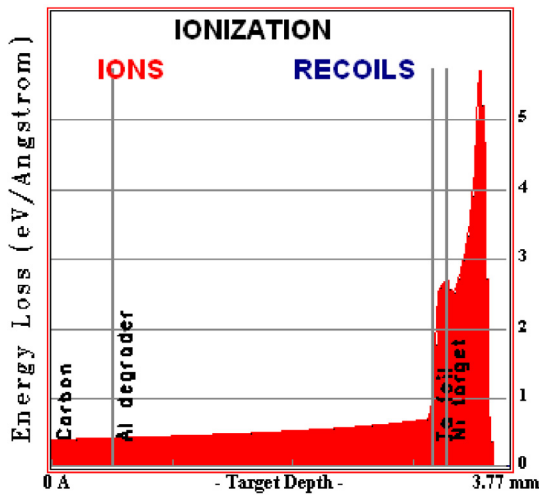


Figure 7. The energy loss of 30MeV proton in the target system versus penetration depth calculated with SRIM for production of  $^{64}\text{Ni}$ .

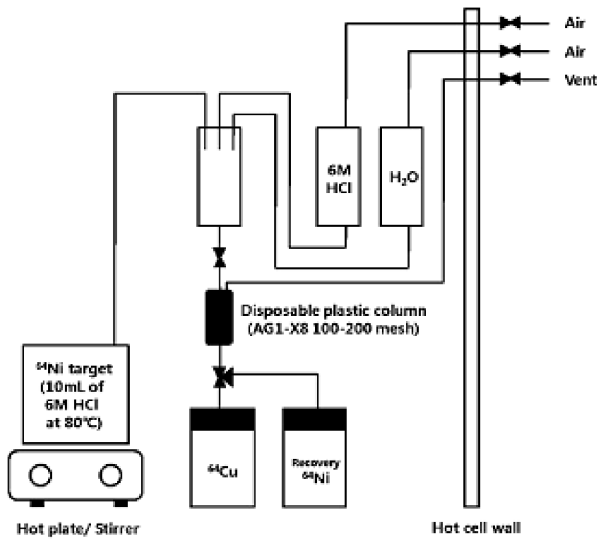


Figure 8. Schematic diagram of separation, purification of  $^{64}\text{Cu}$  and recycle of  $^{64}\text{Ni}$ .

효과가 떨어짐으로 인해 빔 조사 중에 표적이 심하게 가열되어 녹는 경우가 발생하기도 하였으며, 결과적으로 0.6 mm 두께의 두랄루민을 감쇄제로 사용할 때, 이 효과만으로도 빔 에너지를 약 14-16MeV까지 조절이 가능하여 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다(10).

$^{125}\text{Te}$  표적에서와 마찬가지로  $^{64}\text{Cu}$ 의 생산을 위해 필요한 최적의 에너지(10-13MeV)를 이용하기 위한 표적 구성 물질들(carbon window, 감쇄제, 냉각수,  $^{64}\text{Ni}$  표적의 두께)과 빔 에너지와의 관계를 SRIM 코드를 이용하여 계산하였다.  $^{64}\text{Cu}$ 의 생산을 위한 양성자 빔은  $^{124}\text{I}$ 와 마찬가지로 초기에

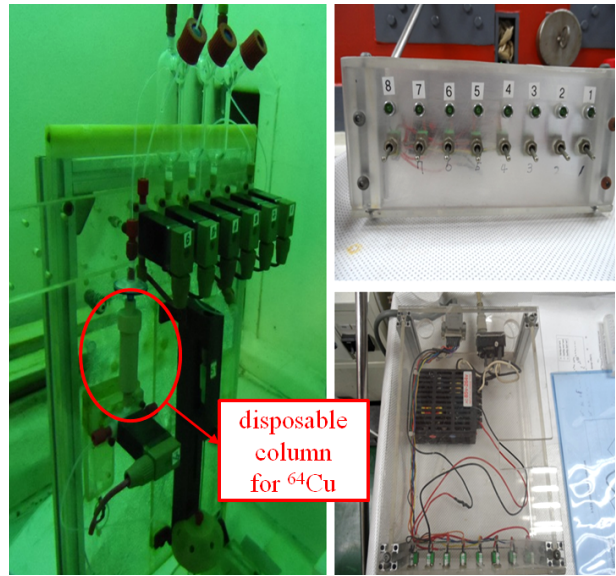


Figure 9. Equipment for separation and purification of  $^{64}\text{Cu}$  used disposable plastic column cartridge which is filled with cotton filter and resin(AG1-X8, 100-200mesh).

약 28MeV의 에너지로 인출되며, 빔 진행방향의 표적에 대한 각도( $13^\circ$ )를 고려한 유효 두께 및  $^{64}\text{Ni}$  표적의 두께와 밀도 등을 고려하여  $^{64}\text{Ni}$  표적 입사 면에서의 에너지를 계산한 결과, 양성자 빔의 평균에너지는 12.3 MeV로 평가되었다(Figure 7).

빔 조사가 이루어지고 나면, 표적 시스템으로부터 표적을 분리하여 6N 농도의 HCl 용액 10 mL에 취하고, 약 80°C의 온도에서 10분간 교반하여 농축 물질을 용해시킨 후, 실온으로 냉각시킨다. 이 용액을 AG1-X8(100-200 mesh) resin(4 cm x 10 cm)이 장착된 컬럼관 안으로 흡착시키고, 6N HCl 용액 10 mL를 컬럼관 안으로 흘려주면서 용출되는 용액을 미리 준비해둔 회수 용기에 저장하게 되는데, 이 용액은 농축 니켈이 용해된 용액이므로 방사선을 충분히 decay 시킨 후에 도금용액으로 재활용될 수 있도록 조치한다. HCl 용액을 흘려준 후에는 고순도의 증류수 10 mL를 이용하여 컬럼관 안으로 약 10분에 걸쳐 흘려주고, 이 과정에서 용출되는 용액을 멸균 바이알에 저장함으로써  $^{64}\text{Cu}$ 의 회수가 이루어진다(Figure 8).

본 기관에서 생산하고 국내 전역에 지원되는  $^{64}\text{Cu}$ 의 고순도 품질의 유지와 방사선 안전 관리의 안정성을 위해 이러한 일련의 생산 과정에 대해 표준화를 구축하였으며, 이를 기반으로 전자 밸브, 튜빙 펌프 및 전자 회로 등을 기반으로 하는 정제 장치를 제작하여  $^{64}\text{Cu}$ 의 생산에 대한 반자동화를 실현하였다. 이에 따라 작업자의 방사선 피폭



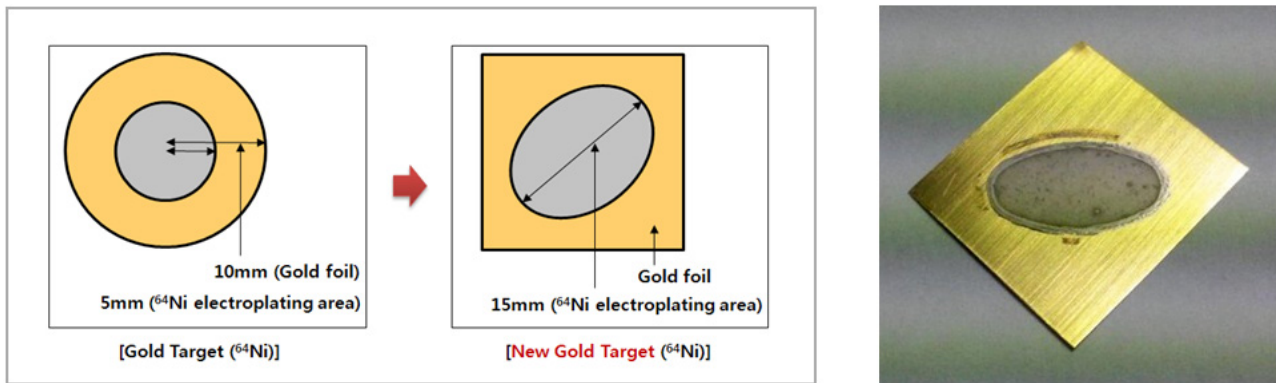


Figure 10. Designed the new target (circle → elliptical).

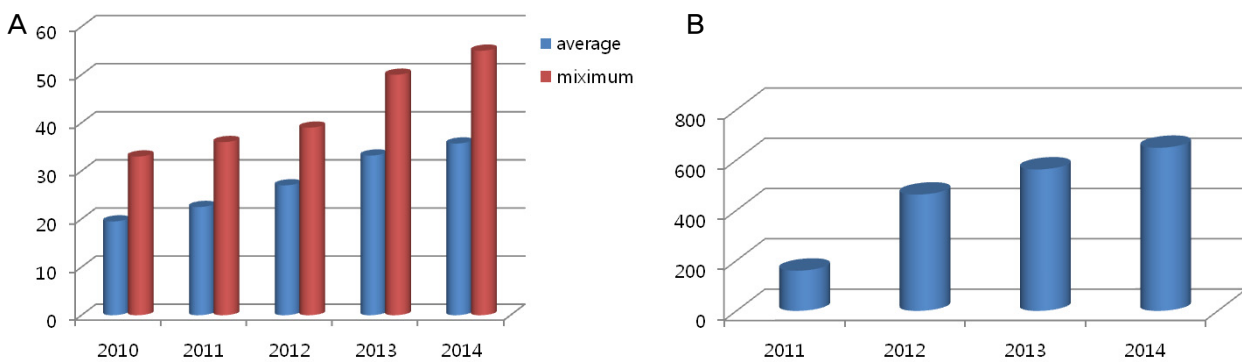


Figure 11. (A) Annual average and maximum yield for <sup>124</sup>I. (B) Annual domestic supply amount for <sup>124</sup>I.

을 최소화할 수 있었고, 주 1-2회에 걸쳐 반복적이고 안정적인 생산이 가능하게 되었으며, 특히 <sup>64</sup>Cu의 분리를 위한 소형 컬럼을 자체적으로 제작하여 정제 장치에 부착함으로써, 작업 시간의 단축을 통해 반감기에 의한 <sup>64</sup>Cu의 손실을 최소화하고, 생산의 효율성을 높일 수 있었다 (Figure 9).

<sup>64</sup>Cu의 생산을 위해 필요한 농축 물질이 <sup>64</sup>Ni이므로, 농축 니켈의 도금량 증가는 곧 <sup>64</sup>Cu의 생산량을 증가시키는 주요 요인이 될 수 있다. 이러한 원리를 기반으로 하여 동일 면적의 표적으로부터 최대한 많은 양의 농축 니켈을 도금할 수 있도록 연구 초기 단계에 제작하여 사용해 오던 원형의 표적을 타원형으로 변형하여 주었다(Figure 10). 이에 따라 농축 니켈의 도금량이 평균 30% 이상 증가하여 재료비가 증가하는 현상을 초래하게 되었지만, 생산량은 원형 표적을 사용할 때와 비교하여 50% 이상 증가하는 효과가 있었으며, 타원형의 표적을 제작하여 생산을 수행한 이후 1회 생산을 통해 처음으로 100 mCi 이상의 <sup>64</sup>Cu를 얻을 수 있는 계기가 되었다.

## Results and Discussion

<sup>124</sup>I는 회수 장치를 50 MeV 가속기에 적합하도록 자체적으로 제작하여 작업자의 피폭 감소 및 생산의 안정화를 가져올 수 있었으며, 현재 월평균 2회에 걸쳐 정기적인 생산을 수행하고 있다. 2005년도에 국내 최초로 생산 기술력을 확보한 이래, 1회 생산을 통하여 최대 55 mCi까지 얻을 수 있는 기술력을 확보하였고, 평균 생산량 및 연도별 국내 총 공급량이 해마다 꾸준히 증가하고 있다 (Figure 11).

<sup>64</sup>Cu는 2007년도에 국내 최초로 생산 기술력을 확보한 이래, 표적의 형태 및 성능 그리고 회수 조건의 개선 등을 통하여 생산성이 꾸준히 증가해왔으며, 본 기관의 50 MeV 시스템에 적합하도록 반 자동화 정제 장치를 제작하여 활용함으로써 작업자의 피폭 감소 및 생산의 반복적이고도 안정적인 생산이 가능하게 되었고, 현재 월평균 3회 이상의 정기적인 생산을 수행하고 있다. 이에 따라 평균 생산량 및 연도별 국내 총 공급량 또한 해마다 꾸준히 증가하고 있고, 1회 생산을 통하여 240 mCi까지 얻을

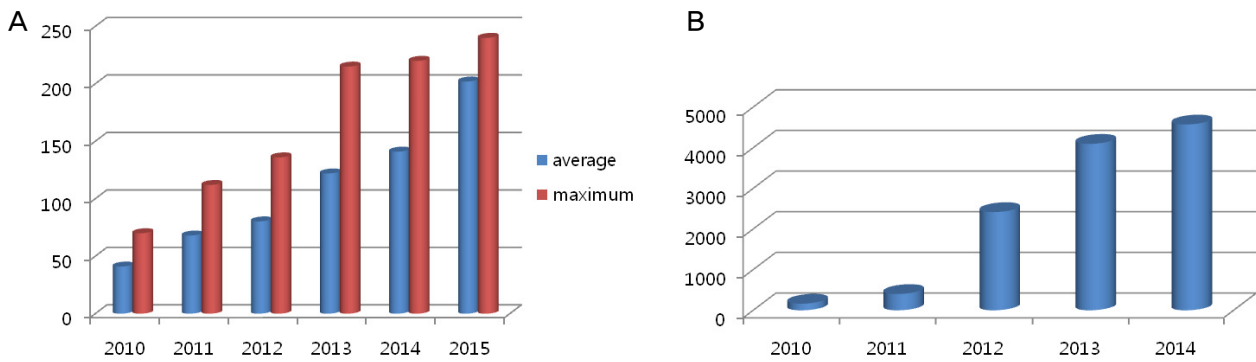


Figure 12. (A) Annual average and maximum yield for  $^{64}\text{Cu}$ . (B) Annual domestic supply amount for  $^{64}\text{Cu}$ .

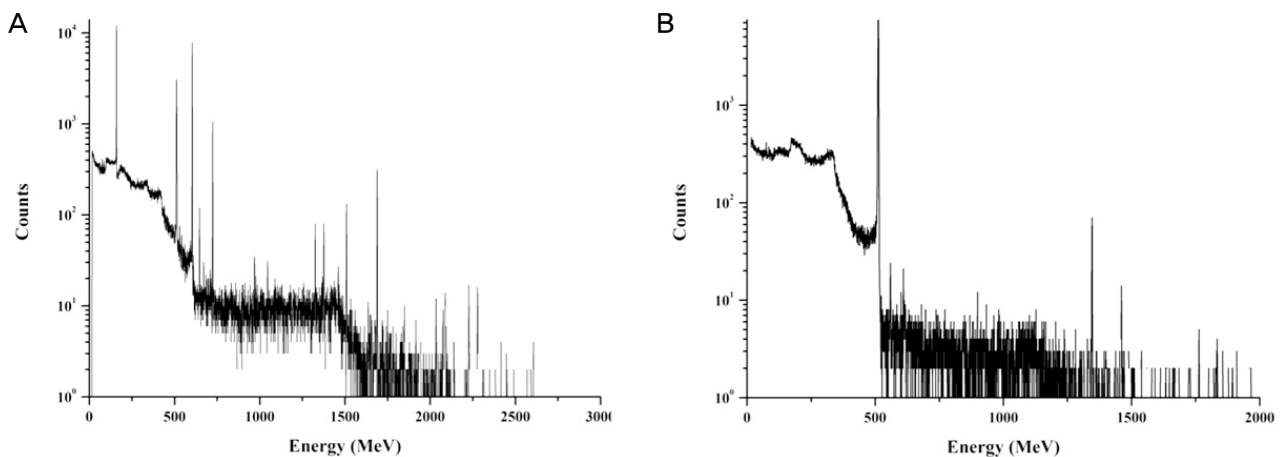


Figure 13. The gamma spectrum data of  $^{124}\text{I}$ . (A) and  $^{64}\text{Cu}$ ; (B) after purification.

수 있는 기술력을 확보하였다. 특히 2015년도에는 현재까지 총 5회에 걸쳐 평균적으로 200 mCi에 가까운 매우 높은 생산 효율을 보여주고 있으며, 무엇보다 최고 생산량과 평균 생산량과의 차이를 현저하게 줄임으로써 더욱 안정된 생산 체제를 구축하게 되었다(Figure 12).

생산을 통해 얻어진  $^{124}\text{I}$ 와  $^{64}\text{Cu}$ 는 매 생산 시마다 HPGe 검출기에 의해 감마선 핵종 분석을 통하여 방사화학적 순도를 측정하고 있으며, 평균적으로  $^{124}\text{I}$ 의 경우 98.33% ( $^{123}\text{I}$  1.6%)의 순도를, 그리고  $^{64}\text{Cu}$ 는 99.22% ( $^{61}\text{Cu}$  0.7%)의 높은 방사화학적 순도를 보여줌으로써 생산의 안정성과 함께 품질의 안정화도 구축하였다(Figure 13).

$^{124}\text{I}$ 의 생산은 회수과정의 모든 절차가 수동으로 이루어지고 있는 관계로 작업자가 쉽게 방사선 피폭에 노출될 수 있으며, 4.2일의 긴 반감기까지 고려할 때 매주 반복적인 생산을 수행하기에는 많은 어려움이 따른다. 또한,  $^{64}\text{Cu}$ 는 생산에 대한 반자동화의 실현을 통해 반복적인 생산으로도 고순도의 품질이 일정하게 유지되는 안정 효과

를 가져올 수 있었지만, 반자동화 공정으로 인하여 아직까지는 작업 과정에서 방사선 피폭이 발생할 수 있다. 이러한 생산 과정에서의 문제점들을 극복하기 위해 생산의 자동화를 통하여 피폭 문제 개선 및 반복적 생산이 가능하도록 연구가 이루어져야 하겠지만, 아직까지는 연구비 규모와 인력을 고려할 때 시설과 연구환경의 개선보다는 회수 효율의 향상에 중점을 두어 연구를 수행해야 하는 상황이며, 연구 수행을 통해 축적된 기술력을 기반으로 점차 생산의 자동화를 실현해가고자 한다.

## Conclusion

실제로 생산량에 가장 많은 영향을 주는 요인이 원료물질의 도금량 그리고 빔조사 시간이기 때문에 단순히 지금의 수준보다 두배 이상 생산량을 늘리는 것은 어렵지 않다. 예를 들어  $^{64}\text{Cu}$ 의 경우, 최대 가능한 생산량은  $^{64}\text{Ni}$ 의 도금량과 빔조사 시간 등을 최대로 조절

하면 1회 생산으로 800 mCi 이상까지도 가능할 것으로 예상되지만, <sup>64</sup>Ni의 높은 수입 가격 그리고 현재 연구비의 규모를 종합적으로 판단할 때 현실적으로 무리가 따르는 실정이다. 따라서, 원료물질의 높은 가격과 가속기의 일정 등을 고려하여, 도금량과 빔조사 시간이라는 물리적인 변수를 제외하고, 동일한 수준으로 도금된 표적을 이용하여 보다 많은 양의 고순도 동위원소를 얻을 수 있는 기술력을 확보하는 것이 본 연구의 주된 목적이라 할 수 있다.

현재 <sup>124</sup>I는 월평균 2회 그리고 <sup>64</sup>Cu는 월 3회 이상에 걸쳐 생산 및 공급이 이루어지고 있으며, 최근 3년 동안 <sup>124</sup>I와 <sup>64</sup>Cu에 대하여 각각 1,800 mCi 그리고 10,000 mCi 이상의 방사성동위원소를 국내 10곳이 넘는 기관에 무상으로 연구 지원을 수행하여 해마다 10억 이상의 수입대체 효과를 창출하고 있다. 이를 통해 국내에서도 <sup>124</sup>I 및 <sup>64</sup>Cu를 이용한 방사성의약품 분야에서 선진국 수준의 연구가 이뤄질 수 있게 되었으며, 향후 이들 방사성동위원소들을 이용한 방사성의약품에 대하여 실용화 및 산업화의 기반을 확보함으로써 국내 방사성의약품과 핵의학 발전에 크게 기여하게 될 것이다.

## Acknowledgments

본 연구는 미래창조과학부 원자력연구개발사업의 연구비 보조로 수행되었으며, 한국원자력연구원 방사성의약품생산사업센터의 가속기 빔 조사 협조에 의해 생산이 이루어지고 있다.

## References

1. Braghirolli AM, Waissmann W, da Silva JB, dos Santos GR. Production of iodine-124 and its application in nuclear medicine. *Appl Rad Isot* 2014;90:138-148.
2. Mastren T, Guthrie J, Eisenbeis P, Voller T, Mebrahtu E, Robertson JD, Lapi SE. Specific activity measurement of <sup>64</sup>Cu: A comparison of methods. *Appl Radiat Isot* 2014;90:117-121.
3. Pandey MK, Engelbrecht HP, Byrne JP, Packard AB, DeGrado TR. Production of <sup>89</sup>Zr via the <sup>89</sup>Y(p,n)<sup>89</sup>Zr reaction in aqueous solution: Effect of solution composition on in-target chemistry. *Nucl Med Biol* 2014;41:309-316.
4. Bhattacharyya S, Kurdziel K, Wei L, Riffle L, Kaur G, Hill GC, Jacobs PM, Tatum JL, Doroshow JH, Kalen JD. Zirconium-89 labeled panitumumab: a potential immune-PET probe for HER-1 expressing carcinomas. *Nucl Med Biol* 2013;40:451-457.
5. Ahn H, Choi TH, De Castro K, Lee KC, Kim B, Moon BS, Hong SH, Lee JC, Chun KS, Cheon GJ, Lim SM, An GI, Rhee H. Synthesis and evaluation of *cis*-1-[4-(Hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]-5-[<sup>124</sup>I]iodouracil: a new potential PET imaging agent for HSV1-tk expression. *J Med Chem* 2007; 50:6032-6038.
6. Kim EJ, Choi TH, Ahn SH, Kim BS, Park H, Cheon GJ, Rhee HJ, An GI. The synthesis of the stable IVDU derivative for imaging HSV-1 TK expression. *Nucl Med Mol Imaging* 2009; 43:478-486.
7. Hohn A, Nortier FM, Scholten B, van der Walt TN, Coenen HH, Qaim SM. Excitation functions of <sup>125</sup>Te(p,xn)-reactions from their respective thresholds up to 100MeV with special reference to the production of <sup>124</sup>I. *Appl Radiat Isot* 2001;55: 149-156.
8. Kim JH, Lee JS, Lee TS, Park H, Chun KS. Optimization studies on the production of high-purity <sup>124</sup>I using (p,2n) reaction. *J Label Compd Radiopharm* 2007;50:511-512.
9. Aydin A, Sarer B, Tel E. New Calculation of excitation functions of proton-induced reactions in some medical isotopes of Cu, Zn and Ga. *Appl Radiat Isot* 2007;65:365-370.
10. Kim JY, Park H, Lee JC, Kim KM, Lee KC, Ha HJ, Choi TH, An GI, Cheon GJ. A simple Cu-64 production and its application of Cu-64 ATSM. *Appl Radiat Isot* 2009;67:1190-1194.