

## MC-50 싸이클로트론을 이용한 In-111 제법 개발

원자력 병원

전권수 · 서용섭 · 양승대  
채종서 · 지광수 · 이종두

### Abstract

#### The Production of Carrier Free Indium-111 with MC-50 Cyclotron

K.S. Chun, Y.S. Suh, S.D. Yang  
J.S. Chai, K.S. Jee, J.D. Lee

*Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

$^{111}\text{In}$  has wide applications in nuclear medicine for labelling and in-vivo distribution studies. A method is developed for the production of carrier free  $^{111}\text{In}$  using the reaction  $^{110}\text{Cd}(p, xn)$   $^{111}\text{In}$  with MC-50 cyclotron. Carrier free  $^{111}\text{In}$  was separated from the irradiated metallic cadmium by liquid-liquid extraction and cation exchange chromatography. The yield of  $^{111}\text{In}$  at EOB is  $0.8\text{ mCi}/\mu\text{Ahr}$  and the nuclidic purity is over 99%.  $^{111}\text{In}$ -DTPA and  $^{111}\text{In}$ -bleomycin were prepared for medical study.

### I. 서 론

$^{111}\text{In}$ 은 핵적 성질이 우수하여 핵의학계에서는 오래전부터 암진단에 사용되고 있다<sup>1)</sup>. Indium은 안정동위원소  $^{115}\text{In}(95.97\%)$ ,  $^{113}\text{In}(4.28\%)$  외에 약 20여종의 방사성 동위원소가 있다. 이들 중 의료용으로 사용 가능한 핵종은  $^{113\text{m}}\text{In}$ 과  $^{111}\text{In}$ 으로 초기에는 원자로 핵종인  $^{113\text{m}}\text{In}$ 을 주로 사용하였으나 반감기가 짧고( $T_{1/2}=100\text{ min.}$ ) 높은 에너지의  $\gamma$ -선(329 KeV)을 방출하므로 현재는 그림 1에 나타낸 바와같이 이러한 단점이 보완된 가속기

핵종인  $^{111}\text{In}$ 을 사용하고 있다. 또한  $^{111}\text{In}$ 은 표지 화합물 합성이 용이하고 안정하여 암진단용으로 사용량이 증가하고 있는 추세이다.  $^{111}\text{In}$ 을 생산할 수 있는 핵반응은 표 1에 나타낸 바와 같이 천연 cadmium 표적에 양성자를 조사하여(p, xn) 핵반응을 사용하는 방법과 천연 silver 표적에  $\alpha$ -입자나  $^3\text{He}$ -입자를 조사하는 방법등이 있으나 본 실험에서는 제반 여건을 고려하여  $^{112}\text{Cd}(p, 2n)$  핵반응을 선택하였고 이 핵반응에 대한 여기함수는 그림 2와 같다<sup>2)</sup>.

- Half-life : 2.8 d
- Decay mode : electron capture.
- Main  $\gamma$ -ray energy : 171.29 KeV (100%)  
245.35 KeV (100%)

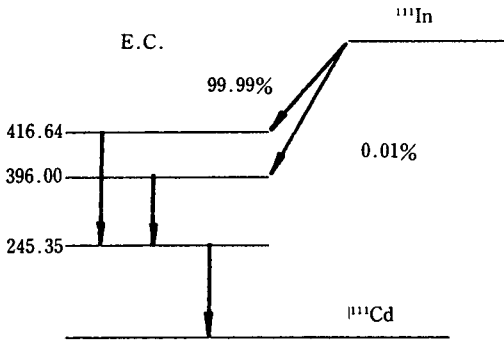


Fig. 1. Nuclidic properties of  $^{111}\text{In}$ .

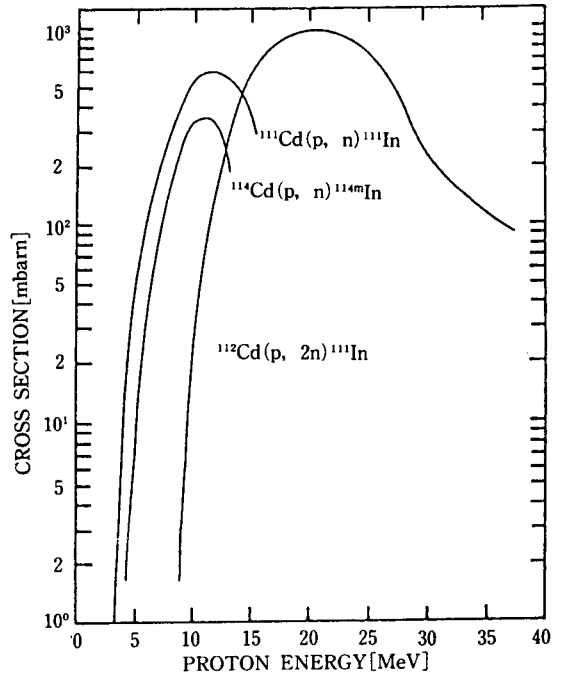


Fig. 2. Excitation functions for  $^{111}\text{In}$  and  $^{114\text{m}}\text{In}$  production by proton irradiation on cadmium target of natural isotopic composition.

Table 1. Reported Methods of the  $^{111}\text{In}$  Production.

핵 반응	표 적	입사에너지 MeV	표적두께 mm	수율(EOB) mCi/ $\mu$ Ah	불순핵종 (%)
$^{112}\text{Cd}(p, 2n)$	nat. Cd	22	0.5	1.0	$^{114\text{m}}\text{In}(0.5)$ $^{110\text{m}}\text{In}(0.3)$
	99% $^{112}\text{Cd}$	28~18	0.95	4.0	$^{114\text{m}}\text{In}(0.1)$
$^{113}\text{Cd}(p, 3n)$	97% $^{113}\text{Cd}$	38~28	1.26	8.9	$^{114\text{m}}\text{In}(0.1)$
$^{111}\text{Cd}(p, n)$	nat. Cd	12	0.25	0.12	$^{114\text{m}}\text{In}(5.7)$ $^{110\text{m}}\text{In}(0.2)$
$^{109}\text{Ag}(\alpha, 2n)$	nat. Ag	24	0.064	0.06	$^{110\text{m}}\text{In}(0.7)$ $^{109}\text{In}(0.6)$
$^{109}\text{Ag}(3\text{He}, n)$	nat. Ag	32	0.25	0.02	$^{110\text{m}}\text{In}(21)$ $^{109}\text{In}(126)$

## II. 실험 및 결과

### 1. MC-50 싸이클로트론을 이용한 Cd 표적 조사

천연 cadmium 표적(두께=0.5 mm, 25 x 25 mm)을 그림 3과 같이 45°경사 4 $\pi$ -냉각 표적 지지대에 부착하여 28 MeV 양성자, 25  $\mu$ A의 전류 세기로 조사하였다. 조사된 Cd의 표적을 HPGe

검출기와 MCA로  $\gamma$ -에너지를 측정된 결과 불순핵종으로  $^{114\text{m}}\text{In}$ ,  $^{115}\text{Cd}$ ,  $^{106\text{m}}\text{Ag}$ ,  $^{105}\text{Ag}$  등이 함유되어 있으며 각 핵종에 대한 핵반응과 핵적 특성은 표 2와 같다. 불순핵종중  $^{114\text{m}}\text{In}$ 은  $^{111}\text{In}$ 과 분리가 불가능하므로 표적 조사시 양성자 에너지를 정확히 조절하여 극소화 시켜야 한다.

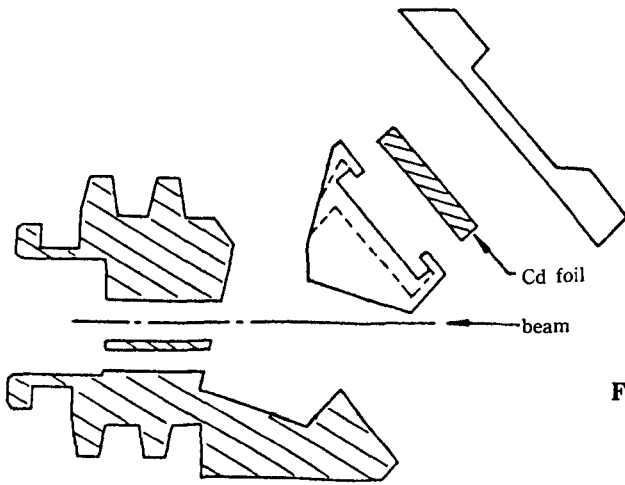


Fig. 3. The view of the target system for  $^{111}\text{In}$  production.

Table 2. Physical Properties of the Impurity Radioisotopes in Cd Target.

Radioisotopes	Possible nuclear reaction	T 1/2	Decay mode	Main $\gamma$ -ray energy (KeV)
$^{114\text{m}}\text{In}$	$^{114}\text{Cd}(p, n)$	49.51d	IT (97%) E.C. (3%)	190 (16%) 558 (3.4%) 725 (3.4%)
$^{115}\text{Cd}$	$^{116}\text{Cd}(p, pn)$	53.5h	$\beta^-$	492 (8.5%) 528 (29%)
$^{106\text{m}}\text{Ag}$		8.5d	E.C.	511.8 (88%) 717.3 (29%) 1046 (30%)
$^{105}\text{Ag}$		41.3d	E.C.	280 (31%) 345 (42%)
$^{109}\text{In}$	$^{110}\text{Cd}(p, 2n)$	4.3h	E.C., $\beta^+$	203.5 (73%)
$^{110\text{m}}\text{In}$	$^{110}\text{Cd}(p, n)$	4.9h	E.C.	657 (97%)

## 2. In-111의 화학 분리

천연 cadmium 표적에 양성자를 조사하여 생성된 극미량의  $^{111}\text{In}$ 을 표적물질인 과량의 cadmium으로 부터 분리하는 방법은 용매추출법<sup>3-8)</sup>, 이온교환수지법<sup>9-12)</sup>, 그리고 공침법<sup>13-15)</sup> 등이 있으며 본 실험에서는 HBr-diisopropyl ether 용매추출법과 이온교환수지법으로  $^{111}\text{In}$ 을 분리하였다.

### 1) 용매 추출법에 의한 $^{111}\text{In}$ 의 분리

조사된 cadmium 표적을 6N HBr 100 ml에 녹

여 100 ml diisopropyl ether로 용매추출하여 Cd과 In을 분리하였다. HBr의 농도를 2N, 3N, 4N, 5N, 6N, 7N 등으로 변화시켜 HBr 농도 변화에 따른 In의 분배계수는 그림 4와 같으며 6N HBr-diisopropyl ether에서 분배계수가 최대를 나타내었다. 이 용액을 6N HBr 100 ml로 2회 세척하여 잔여 Cd를 완전히 제거한 후 100 ml 증류수로 역추출하여 In 수용액을 얻었다.

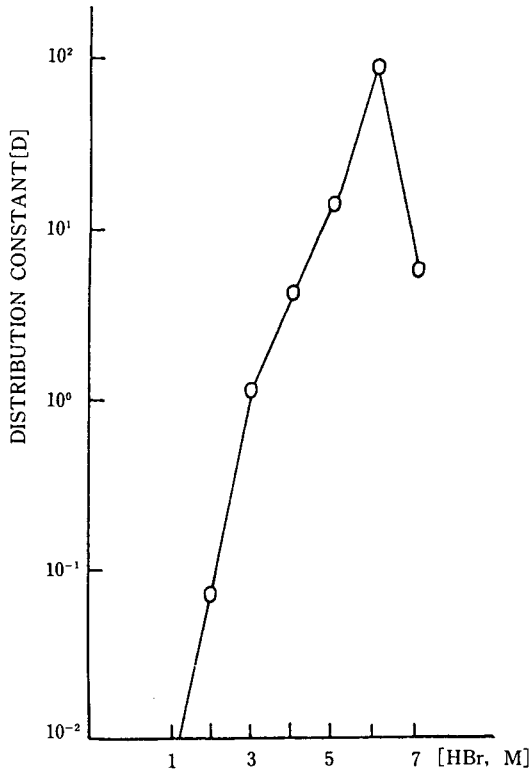


Fig. 4.  $\text{In}^{3+}$  distribution ratio between diisopropyl ether and HBr. ( $D = [\text{In}^{3+}]_{\text{org.}} / [\text{In}^{3+}]_{\text{aq.}}$ )

2) 이온교환수지를 이용한  $^{111}\text{In}$ 의 정제

정제 실험은 alumina(acidic form)와 양이온 교환수지 AG50W-X2, Chelex-100 등을 사용하였으며 용출액으로는 DTPA (1 mg/ml)와 0.9%, 1.8%, 2.7%, 4.5% NaCl을 사용하였다. 이때 alumina는  $^{111}\text{In}$ -수용액의  $^{111}\text{In}$  흡착도가 72% 밖에 되지 않아 적절하지 못하였고 Chelex-100, AG50W-X2에 의한  $^{111}\text{In}$  정제 결과는 그림 5, 6과 같다. 즉 Chelex-100수지(Bio-Rad,  $\text{Na}^+$  form, 200~400 meshe) 컬럼에  $^{111}\text{In}$  수용액 10 ml를 0.7 ml/min. 속도로 흘려 흡착시킨 후 DTPA를 흘리면서 1 ml/씩 회수하여 방사능을 측정하였다. 그 결과 그림 6에서와 같이  $^{111}\text{In}$  용출 분포가 너무 넓어  $^{111}\text{In}$ 을 정제하기에는 적당하지 않았다. 한편 AG50W-X2 수지로 컬럼을 만들어 NaCl을 용출용액으로 사용한 결과 1.8% 이상의 NaCl 용매에서  $^{111}\text{In}$ 이 용출되었으나 4.5% NaCl

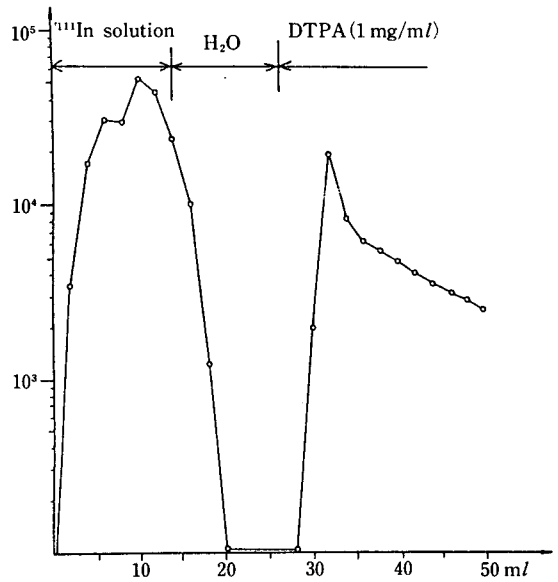


Fig. 5. Elution curve for  $^{111}\text{In}$  from  $\phi$  10 x 10 mm column of Chelex-100 resin ( $\text{Na}^+$  form, 200~400 meshe).

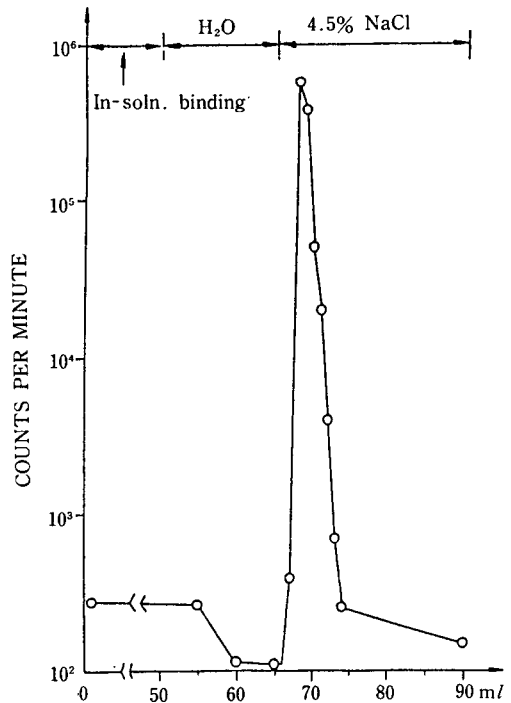


Fig. 6. Elution curve for  $^{111}\text{In}$  from  $\phi$  10 x 10 mm column of AG50W-X2 resin ( $\text{H}^+$  form, 100~200 meshe).

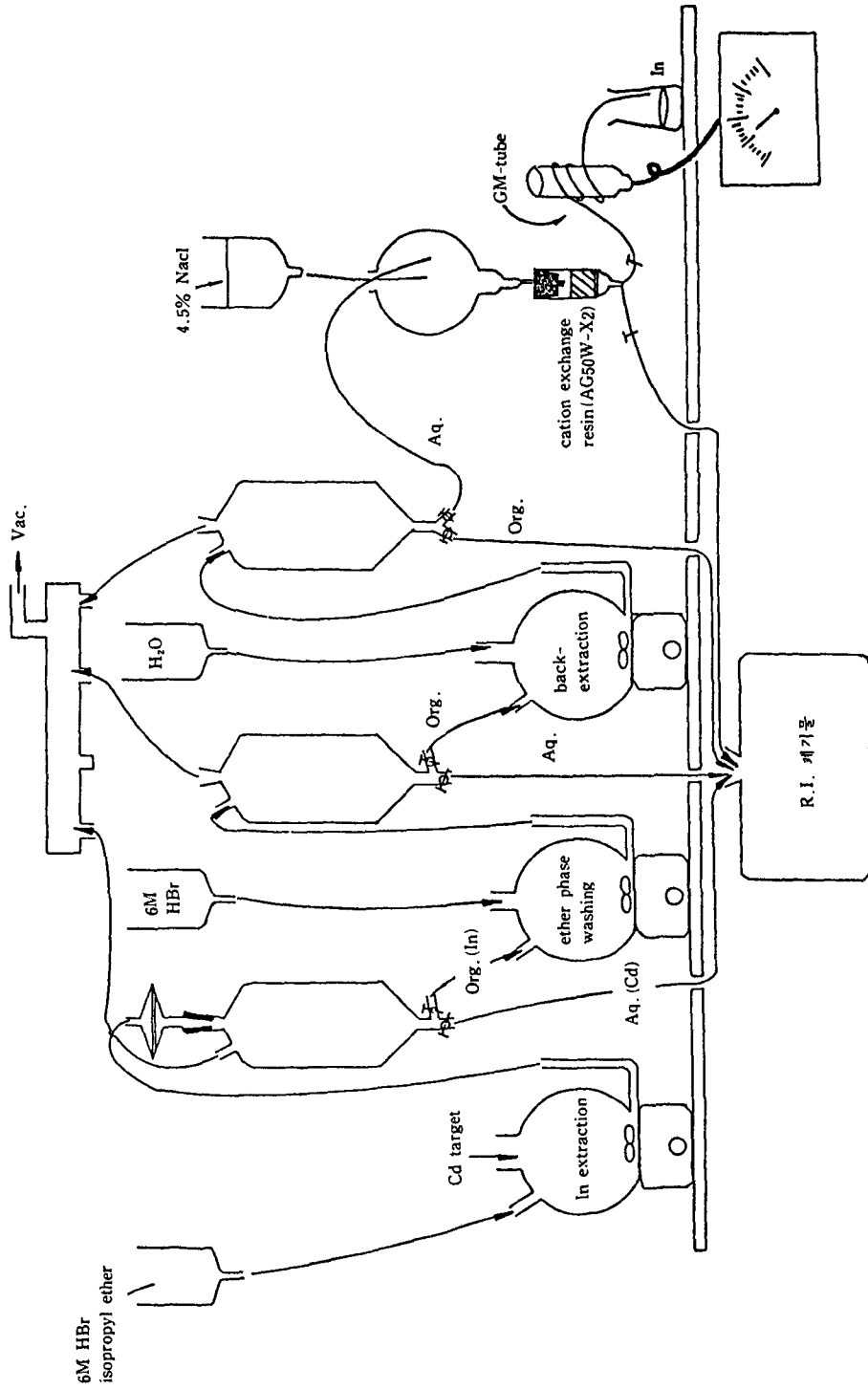


Fig. 7. Chemical processing apparatus for <sup>111</sup>In-chloride production

용액에서 NaCl 5 m/이내에  $^{111}\text{In}$ 이 정량적으로 용출되므로 비방사능을 높이는 데는 4.5% NaCl 용액이 가장 효과적이었다. 4.5% NaCl로 용출시킨  $^{111}\text{In}$  용액을 20 ml 증류수로 희석시키고 묽은 염산으로 pH를 1.0~2.5로 적정하여 등장액  $^{111}\text{InCl}_3$  용액을 만들었다. 또한 용매 추출법과 이온교환수지법을 이용한 In의 화학분리 장치는 그림 7과 같고 화학처리중  $^{111}\text{In}$ 의 수득율은 90% 이상이며 양성자를 cadmium 표적에 조사할 때  $^{111}\text{In}$ 의 생산수율은 EOB(end of bombardment)에서 0.8 mCi/ $\mu$  Ah이었다.

### 3. 방사핵종 및 방사화학적 순도 검정

$^{111}\text{In}$  용액의 방사핵종순도는 HPGe 검출기와 MCA로  $\gamma$ -선 에너지를 측정하여 그림 8과 같이 In 핵종( $^{111}\text{In}$ ,  $^{114m}\text{In}$ )만 순수하게 분리되었음을 확인하였고 반감기가 49.5일인  $^{114m}\text{In}$ 의 activity는 1% 이하이었다.  $^{111}\text{InCl}_3$ 의 방사화학적 순도는 대한약전에서 규정한 방법에 의하여 검정하였다<sup>16)</sup>. 즉 Cellulose TLC에 0.5N NaCl을 전개 용액으로

전개시킨 결과 Rf=0.25로 대한약전에 규정한 값과 일치하였다.

### 4. $^{111}\text{In}$ 표지화합물 합성

$^{111}\text{In}$ 의 표지화합물은 여러가지가 있으나 그 중 핵의학에서 사용빈도가 높은  $^{111}\text{In}$ -DTPA와  $^{111}\text{In}$ -bleomycin을 합성하였다. Polydentate ligand인 DTPA(Diethylene Triamine Pentaacetic Acid)는 pH=6~8에서 indium과 1:1 착물을 형성한다.  $^{111}\text{In}$ 은 무담체(carrier free)이기 때문에 DTPA의 농도가  $10^{-3}\text{M}$  이하되게 4 ml  $^{111}\text{In}$  용액에 1 ml의  $5 \times 10^{-3}\text{M}$  DTPA를 넣어  $^{111}\text{In}$ -DTPA를 만들었고 확인은 종이 크로마토그래피에서의 Rf값 0.76으로 확인하였다. 한편  $^{111}\text{In}$ -bleomycin은 3 ml의 증류수에 15 mg bleomycin을 녹인 용액중 소량을 취해  $^{111}\text{In}$  용액에 넣어 잘 섞고 묽은 NaOH 용액으로 pH를 6.5~7.0으로 맞춘 후 40°C로 30분간 유지시켜 만들었다.  $^{111}\text{In}$ -bleomycin의 확인은 10% ammonia 용액과 methanol의 1:1 혼합액을 전개용액으로 하는 박막

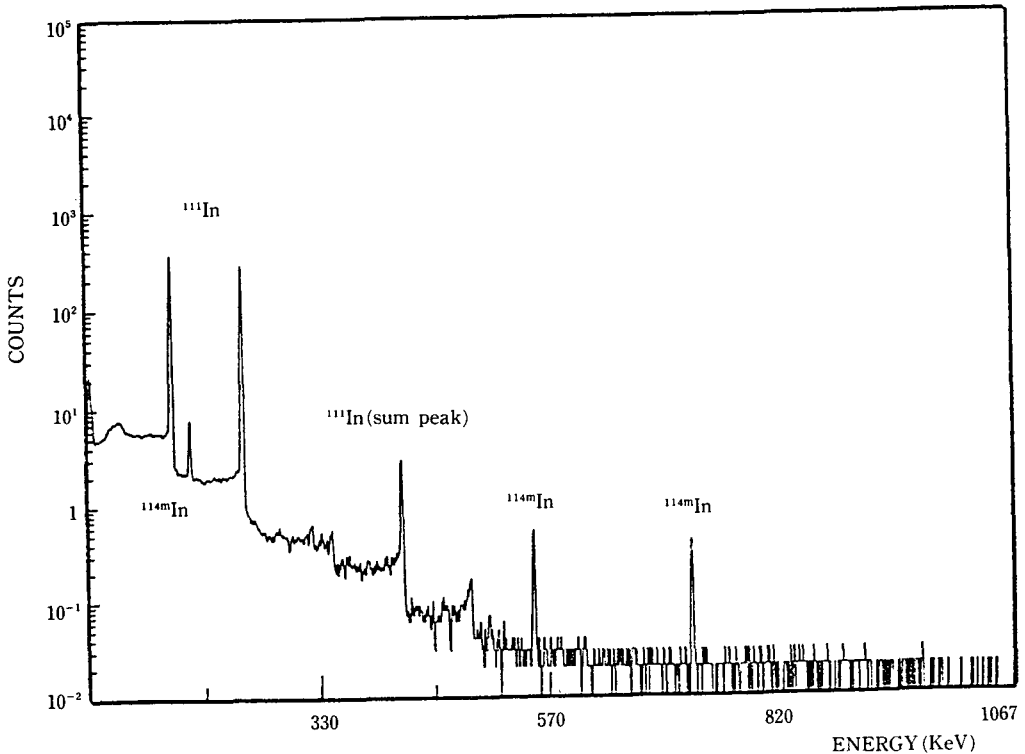


Fig. 8.  $\gamma$ -ray spectrum of  $^{111}\text{InCl}_3$

크로마토그래피로 분리하여 결정하였다.

### III. 결 론

MC-50 사이클로트론을 이용한  $^{111}\text{In}$ 의 제법에 있어서 핵반응은  $^{112}\text{Cd}(p, 2n)^{111}\text{In}$ 을 사용하였다. 이때 불순핵종인  $^{114m}\text{In}$ 이 동시에 생성되므로 이 핵종을 극소화 시키기위하여 빔 에너지를 28→15 MeV로 정확히 조절하여 조사하였다. 조사된 cadmium 표적은 6N HBr과 diisopropyl ether를 이용한 용매 추출법에 의하여 cadmium을 제거한 후 증류수로 역 추출하여 indium 수용액을 얻었다. 이 indium 수용액을 AG50W-X2 수지로 만든 컬럼에 흘려 흡착시킨후 4.5% NaCl 용액으로 용출시켰다. 이 방법에 의한  $^{111}\text{In}$  수율은 EOB에서 0.8 mCi/ $\mu\text{Ahr}$ 이며 화학분리에 의한 수율은 90% 이상이었다.  $^{111}\text{In}$ 의 표지화합물은  $^{111}\text{In}$ -DTPA와  $^{111}\text{In}$ -bleomycin을 합성하였으며  $^{111}\text{In}$ -DTPA는 pH 6~8에서  $^{111}\text{In}$ 과 DTPA를 1:1 착물로 형성시켜 만들었고  $^{111}\text{In}$ -bleomycin은 bleomycin을 증류수에 녹여  $^{111}\text{In}$  용액과 pH 6.5~7.0에서 40°C로 30분간 반응시켜 만들었다.  $^{111}\text{In}$ -DTPA와  $^{111}\text{In}$ -bleomycin의 확인은 종이크로마토그래피와 박막크로마토그래피로 각각 결정하였다.

### 참 고 문 헌

1. D.A. Goodwin, R.A. Finston, L.G. Coolombetti, J.E. Beanter, H. Hupf, J. Nucl. Med., 10, p.337(1968).
2. L.C. Brown, A.L. Beets, Int. J. Appl. Rad. Isot., 23, p.57(1972).
3. V.I. Levin, M.D. Kozlova, A.B. Malinin, A.S. Sevastianova, Z.M. Potapova, Int. J. Appl. Rad. Isot., 25, p. 286(1974).
4. I.H. Gruverman, P. Kruger, Int. J. Appl. Rad. Isot., 5, p.21(1959).
5. F.W.E. Strelow, Anal. Chem., 50(9), p. 1359(1978).
6. T. Omori, K. Omori, C. Ochi, K. Yoshigara, M. Yagi, J. Radioanal. Nucl. Chem., 82, p.61(1984).
7. H.L. Sharma, A.G. Smith, J. Radioanal. Chem., 64, p.249(1981).
8. R.A. Wood, S.T. Wakakuwa, J. McDonald, J. Inorg. Nucl. Chem., 34, p. 3517(1972).
9. M.L. Thakur, A.D. Nunn, Int. J. Rad. Isot., 23, p.431(1972).
10. J.R. Dahl, R.S. Tilbury, Int. J. Rad. Isot., 23, p.431(1972).
11. N. Ramamoorthy, R.S. Mani, Radiochem. Radioanal. Lett., 27, p.205(1976).
12. B. Vekic, V. Horvat, K. Kvastek, M. Hus, Radiol. Lugosl., 16, p.171(1982).
13. U. Drehmann, U. Puerschel, J. Prakt. Chem., 14, p.122(1961).
14. R.D. Neirinckx, Radiochem. Radioanal. Lett., 4, p.1152(1970).
15. V.I. Plotnikov, E.G. Gilbova, V.T. Kochetkov, Radiokhimiya, 10, p.493(1968).
16. 보건사회부 "방사성 의약품 기준 고시 개정 안"