

Original Article

# 한국형 사이클로트론(KOTRON-13)을 이용한 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 생산과 다양한 $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 생산 적용

분당서울대학교병원 핵의학과

이흥진 · 박준형 · 문병석 · 이인원 · 이병철 · 김상은

## Production of $^{11}\text{C}$ labeled Radiopharmaceuticals using $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ Produced in the KOTRON-13

Hong Jin Lee, Jun Hyung Park, Byung Seok Moon, In Won Lee, Byung Chul Lee, Sang Eun Kim

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

**Purpose :** The KOTRON-13 cyclotron was developed and installed in regional cyclotron centers to produce short-lifetime medical radioisotopes. However, this cyclotron has limited capacity to produce  $^{11}\text{C}$  so far. In present study, we developed an effective  $^{11}\text{C}$  target system combining with fluorine-18 target and applied to the production of various  $^{11}\text{C}$  radiopharmaceuticals. **Materials and Methods :** To develop the optimal  $^{11}\text{C}$  target system and effective its cooling system, we designed the  $^{11}\text{C}$  target system by Stopping and Range of Ions in Matter (SRIM) simulation program and considered the cavity pressure during irradiation at target grid. In this investigation, we modified target materials, cavity shapes and the position of cooling system in  $^{11}\text{C}$  target and then evaluated  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  production at different beam currents, thickness of the target foil, oxygen content of nitrogen gas and target gas loading pressure. Also, we evaluate the production of several  $^{11}\text{C}$  radiopharmaceuticals such as  $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ , and  $[^{11}\text{C}]\text{Clozapine}$ . **Results :**  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  was produced about 74 GBq for 30min irradiation at 60  $\mu\text{A}$  of beam current as following conditions: thickness of the target foil: 19 nm HAVAR, oxygen content of nitrogen: under 50 ppb, target gas loading pressure: 24 bar. Additionally, the cooling system was stable to produce  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  at high beam current. The radiochemical yields of  $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ , and  $[^{11}\text{C}]\text{Clozapine}$  showed about 26-38% with over 127 GBq/ $\mu\text{mol}$  of specific activity. **Conclusion :** The carbon-11 target system in the KOTRON-13 cyclotron was successfully developed and showed stable production of  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ . These results showed that our  $^{11}\text{C}$  target system will be compatible with other commercial system for the routine  $^{11}\text{C}$  radiopharmaceuticals production in the KOTRON-13 cyclotron. (**Korean J Nucl Med Technol 2012;16(2):106-109**)

**Key Words :** KOTRON-13,  $^{11}\text{C}$  target, cyclotron,  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$

## 서 론

최근 들어서는 양전자방출단층촬영(PET)을 이용한 사용 범위가 중앙 및 다양한 진단에 광범위하게 활용되고 있으며 이에 따라 다양한 양전자 방출 동위원소가 표지된 양전자 방출 방사성 의약품이 개발되고 있다.

양전자 방출 단층촬영용 동위원소로는  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$  등이 있고, 이러한 동위원소들 중  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 는 반감기가 각각 2분, 9.9분 정도로 짧아서 활용에 제약이 있으나,  $^{18}\text{F}$  및  $^{11}\text{C}$ 는 그 반감기가 각각 109.7분, 20.4분으로  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$  보다 길어서 다양한 화합물을 구성하는 데에 많이 사용되고 있다.

이러한 방사성 의약품 중에서 암의 진단을 위하여 사용되는 PET에는 일반적으로 포도당에 불소(F)를 표지한 2- $[^{18}\text{F}]$  Fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG)라는 방사성 의약품이 사용되지만, 뇌 또는 심장 등의 영상 진단의 경우에는  $^{11}\text{C}$  등의 기체동위원소를 사용하여 진단을 하는 것이 신뢰도가 높다.

PET에 사용되는 기체동위원소인  $^{11}\text{C}$ 은 사이클로트론에서

• Received: June 29, 2012. Accepted: October 2, 2012.  
• Corresponding author : **Byung Chul Lee**  
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, 463-707, Korea  
Tel: +82-31-787-2956~7, Fax: +82-31-787-4072  
E-mail: leebc@snu.ac.kr

양성자 빔을 생성하고 생성된 양성자를 안정동위원소인 N<sub>2</sub> 가스에 조사함으로써 핵반응( $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ )이 발생하여 생산한다.

### 실험재료 및 방법

한국형 사이클로트론 KOTRON-13에서  $^{11}\text{C}$ CO<sub>2</sub>의 생산량 증대와 안정적 생산을 위하여 기 최적화된  $^{11}\text{C}$ -표적 시스템을 사용하여, 표적( $^{11}\text{C}$ -target) 재질 및 두께, 질소함유량, 빔 커런트(beam current) 그리고 표적에 주입되는 질소가스 압력 변화에 따른  $^{11}\text{C}$ CO<sub>2</sub> 생산을 비교 검토하였다.



Fig. 1. KOTRON-13.

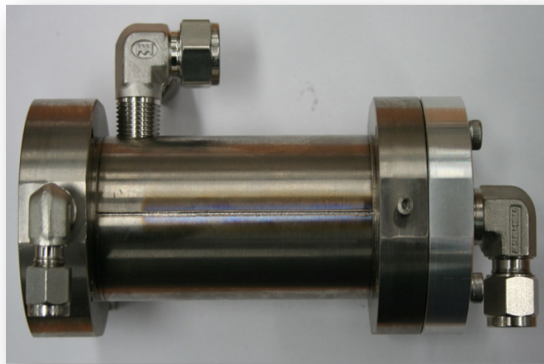


Fig. 2. C-11 gas target.

### 1. 실험 장비

실험 장비는 한국형 사이클로트론 KOTRON-13을 사용하였다(Fig. 1). 가속 에너지는 수소 음이온을 13 MeV까지 가속할 수 있고  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 의 4가지 동위원소 생산이 가능하다.  $^{11}\text{C}$  표적장치는 양성자 빔이 입사 시 증가하는 압력을 지지해주고  $^{11}\text{C}$  캐비티 foil을 냉각시켜주는 역할을 하는 격자부와  $^{11}\text{C}$  가스를 저장하는  $^{11}\text{C}$  캐비티부, 그리고  $^{11}\text{C}$  가스를 냉각할 수 있도록 하는 냉각수 캐비티부 등 3부분으로 구성되어있다(Fig. 2). 또 생산된  $^{11}\text{C}$ CO<sub>2</sub>의 실용성을 확인하기 위하여, GE Healthcare사의 FXC-PRO  $^{11}\text{C}$ -전용합성 장치를 사용하여  $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 생산에 적용하였다(Fig. 3).

### 2. 실험 방법

#### 1) $^{11}\text{C}$ 표적의 재질 및 두께 변화

표적의 재질은 기존에 사용하던 Ti foil과 Nb foil 그리고 HAVAR foil 세가지 타입을 사용하였고, 표적의 두께는 Ti foil은 50 nm, Nb foil은 50 nm 와 25 nm, HAVAR foil은 50 nm 와 25 nm 그리고 19 nm로 총 6개의 표적을 사용하여 빔 커런트 30  $\mu\text{A}$ 로 10분 동안 조사하여 각 5회씩 테스트하였다. Fig. 4는 표적의 재질 및 두께를 나타낸 것이다.

#### 2) $^{11}\text{C}$ 표적물질 질소함유량 변화



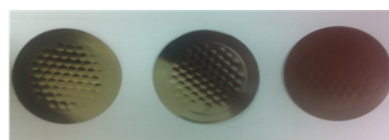
Fig. 3. FXC-PRO (GE Healthcare).



Ti 50nm



Nb 50nm 25nm



HAVAR 50nm 25nm 19nm

Fig. 4. Thickness of the target foil.

[<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>를 생산하기 위해 표적물질로 질소가스를 사용하는데 이때 질소가스의 질소 함유량이 95% (질소 95%, 산소 5%), 97.5% (질소 97.4%, 산소2.5%), 99.99995% (질소 99.99995%, 산소 0.00005%)를 사용하여 30 μA로 10분 동안 조사하여 각 5회씩 테스트 하였다.

3) <sup>11</sup>C 표적장치에 주입되는 질소가스 압력 변화

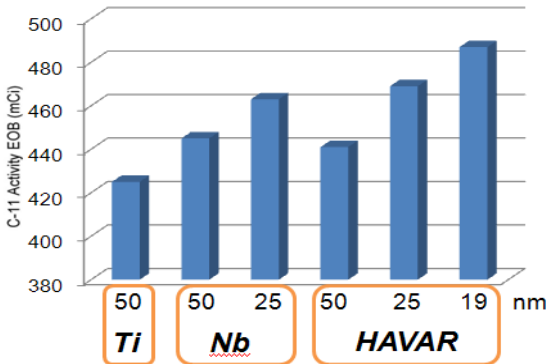


Fig. 5. [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> production at different thickness of the target foil.

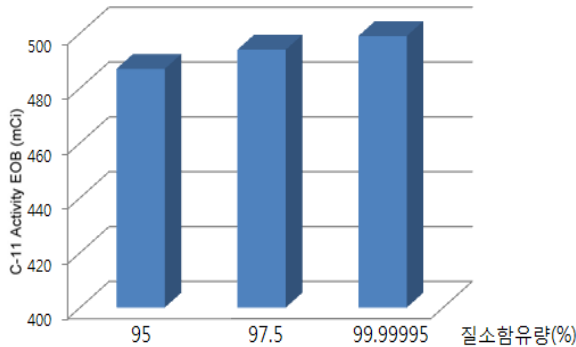


Fig. 6. [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> production at different oxygen content of nitrogen gas.

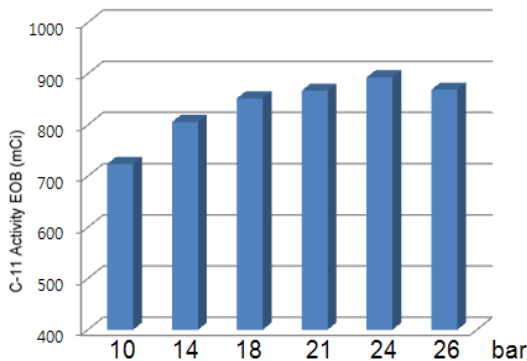


Fig. 7. [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> production at different target gas loading pressure.

표적장치에 주입되는 질소가스의 압력을 10 bar, 14 bar, 18 bar, 21 bar, 24 bar, 26 bar로 변화를 주어 50μA로 10분 동안 조사하여 각 5회씩 테스트하였다.

4) 빔 커런트 변화

표적장치에 조사되는 빔 세기를 30 μA, 40 μA, 50 μA, 60 μA 로 변화를 주어 30분 동안 조사하여 각 5회씩 테스트하였다.

5) 표지 실험

생산된 [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>의 실용성을 확인하기 위하여, GE Healthcare사의 FXc-PRO <sup>11</sup>C-전용합성장치에서 다양한 <sup>11</sup>C-표지 방사성의약품 표지 실험 및 정도 관리를 수행하였다.

실험 결과

위의 실험에서 최적화된 [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> 생산조건은 재질은 HAVAR foil이고 표적의 두께는 19 nm일 때 이었다(Fig. 5). <sup>11</sup>C 표적물질 질소함유량은 99.99995%의 질소를 사용할 때 이고(Fig. 6) <sup>11</sup>C 표적장치에 주입되는 질소가스 압력은 24 bar일 때(Fig. 7), 빔 커런트 60 μA(Fig.8)로 [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> 를 생산

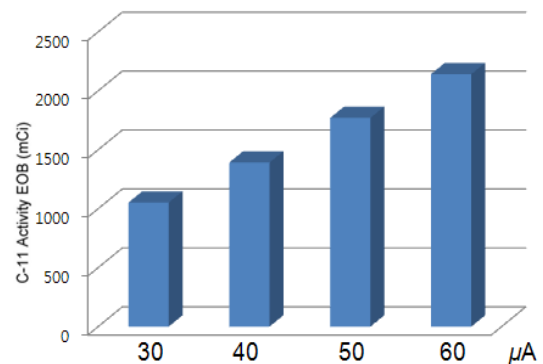
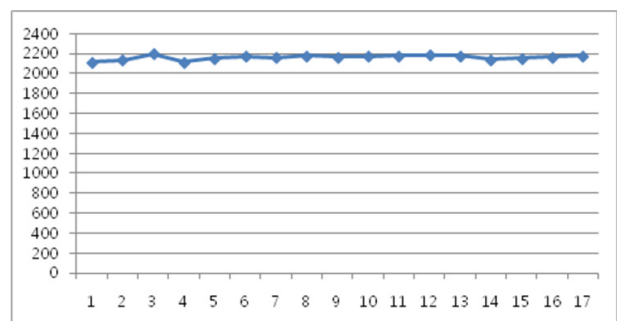


Fig. 8. [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> production at different beam currents.



Cyclotron operating condition: Irradiation for 30 min  
Fig. 9. [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> production.

## Quality control of [ $^{11}\text{C}$ ]PIB

Q.C item	Value	Remarks
Radio-TLC (R <sub>f</sub> )	0.55	OK
Radiochemical purity (%)	Over 95%	OK
r-spectrum	511 KeV	OK
pH	5-7	OK
Residual solvent by G.C. (ppm)	Acetone-Acetonitrile	OK
LAL Test	Negative	OK
Microbiology Test	No M.bacterium isolated	OK
Specific Activity	129.5GBq / $\mu\text{mol}$	

\* Radio TLC : by 60% EthylAcetate/Hexane

Fig. 10. Quality control of [ $^{11}\text{C}$ ]PIB.

하였을 때 최대 생산량을 보였다. 최대 생산된 [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> 는 30분 조사 후 2.2 Ci로 기존의  $^{11}\text{C}$  표적장치에서 60 $\mu\text{A}$ 로 30분 조사해서 생산한 1.8 Ci 보다 많은 양의 생산 결과를 보였다. Fig. 9는 최적화된 생산조건에서 총 17회에 걸쳐 실험한 [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> 생산량을 보여준다.

생산된 [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub>을 이용한  $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 생산 적용은 [ $^{11}\text{C}$ ]아세테이트, [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, [ $^{11}\text{C}$ ]DASB, [ $^{11}\text{C}$ ]Clozapine 등에서 수행하였으며 평균 방사화학적 수율은 26~38%이고 비 방사능은 111~185 GBq/ $\mu\text{mol}$  이었다. Fig. 10은  $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 생산 적용된 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB의 품질관리 데이터이다.

## 고찰 및 결론

본 실험 결과를 통해, 한국형 사이클로트론을 이용한 [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> 생산 적용 및 최적화를 수행하였으며, 이를 통한 실질적인  $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 생산 적용 연구에서도 임상 이용에 적합한 방사성의약품 정도(quality)를 나타냄을 확인하였다. 그 동안  $^{18}\text{F}$  생산만이 가능했던 한국형 사이클로트론 한계성을 극복하고  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$  생산이 가능한 경쟁력 있는 한국형 사이클로트론 개발을 성공리에 수행하여 권역별로 설치된 한국형 사이클로트론에 동일하게 적용하여 최적의 조건

에서 사용할 수 있을 것이다.

## 요 약

최근 늘어나는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET 검사 증대와 더불어 새로운 방사성의약품으로 [ $^{11}\text{C}$ ]아세테이트 검사가 신설되고 다양한 연구용  $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 이용이 증대되고 있다. 본 연구에서는 성공리에 수행한 한국형 사이클로트론의  $^{11}\text{C}$ -표지 시스템을 이용하여, [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> 생산 최적화 및 임상에서 사용 가능한  $^{11}\text{C}$ -표지 방사성의약품 생산 적용 연구를 수행하였다.

## REFERENCES

1. R. D. Smith, R. H. Mach, T. E. Morton, B. S. Dembowski and R. L. Ehrenkauf. "Optimization of [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> trapping efficiencies from nitrogen gas streams." Cerebrovascular Research Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, U.S.A. Received 25 January 1991.
2. B. W. Blackburn. "Characterization of a High-Current Tandem Accelerator and the Associated Development of a Water-Cooled Beryllium Target for the Production of Intense Neutron Beams", M. S. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1997.
3. K.R. Buckley, S. Jivan and T.J. Ruth. "Methane Production in Small Volume, High Pressure Gas Targets", TRIUMF, Vancouver, B.C. Canada, 2000.
4. Whitney L. Raas, Member, IEEE, Brandon W. Blackburn, Member, IEEE, Erin Boyd, James Hall, Gordon Kohse, Member, IEEE, Richard C. Lanza, Member, IEEE, Brian Rusnak, and John I. W. Watterson. "Design and Testing of a High Pressure Gas Target for Fast Neutron Resonance Radiography", 2005
5. Suzy Lapi. "Gas Targets: Problems Along the Way", TRIUMF Vancouver, Canada.
6. H. Björk, K. Dahlström, J.-O. Bergström, P. Truong, C. Halldin. "Production of in-target  $^{11}\text{C}$ CH<sub>4</sub> on a specific activity optimized  $^{11}\text{C}$  PET trace target", GE- $^{11}\text{C}$  PET trace. 08 December 2004.