

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2019.5.2.79>

Preliminary studies for production of ^{61}Cu using natural nickel target with RFT-30 cyclotron

Jun Young Lee, Min Goo Hur, Seung Dae Yang and Jeong Hoon Park*

Department of Radiation Research, Advanced Radiation Technology Institute, Korea Atomic Energy Research Institute, Jeongeup, Jeonbuk 56212, Republic of Korea

ABSTRACT

^{61}Cu is a promising PET radiometal having favorable nuclear decay characteristics with appropriate half-life of 3.3 h. Owing its promising capabilities in radiopharmaceutical chemistry and its chemical similarities with its isotopes ^{64}Cu and ^{67}Cu , in this work we have tried to optimize the production and separation conditions of ^{61}Cu . ^{61}Cu was produced via (p, x) reaction with natural nickel which was electroplated on the high purity silver coated copper backing target holder. The optimization of target electrodeposition, beam energy and current modulation, target dissolution and separation were optimized in this study. Preliminary studies show that ^{61}Cu was successfully produced and separated which can be further extended for the production of ^{64}Cu and ^{67}Cu .

Key Word: Cyclotron, Copper-61, Electroplating, Positron emitter

Introduction

방사성동위원소 구리는 다양한 핵종이 존재하며 ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu 및 ^{64}Cu 는 양전자방출단층촬영술 (Positron Emission Tomography, PET) 위해 방사성의약품 표지에 사용 가능한 방사성핵종이다. ^{60}Cu ($t_{1/2} = 23.7$ 분, 93 % β^+) 및 ^{62}Cu ($t_{1/2} = 9.7$ 분, 98 % β^+)는 양전자 방출 비율이 높기 때문에 고품질 PET 이미지를 획득할 수 있다(1,2). 그러나 이들은 추적 시간이 4시간 이상인 프로세스에 도입할 수 없으므로 병원 내 가속기 또는 $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ 발생장치의 일일 공급에 대해서만 이용이 가능하다(3,4). ^{61}Cu 은 의료용 사이클로트론에서 양성자 또는 중양성자 빔 조사를 통해 핵반응을 유도하여 아연, 니켈 또는 코발트 표적으로부터 생성 될 수 있다(5,6). 천연 아연 또는 코발트로부터 보

다 경제적인 생산 방법이 개발 될 때까지, 고농축 니켈 및 아연 타겟 또는 고 에너지 입자 빔의 필요성은 핵의학 용도로의 사용 빈도를 낮추어 ^{61}Cu 의 접근성을 제한 하였다. ^{61}Cu 은 다양한 구리 방사성 동위원소 중 (^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Cu , ^{67}Cu) 핵의학에서 매우 유용한 진단용 방사성 동위원소이다(7,8). 반감기는 3.4시간이고, 100% 전자 포획 및 β^+ 와 다양한 여기 수준을 거쳐 ^{61}Ni 의 바닥 상태로 붕괴한다(9). ^{61}Cu 은 생물학적 활성을 가지는 분자와 결합하여 양전자 방출단층촬영술에 활용할 수 있으며 천연 니켈이나 아연의 양성자 빔조사를 통해 고가의 농축 타겟이 필요없이 효율적으로 생산할 수 있다. ^{61}Cu 은 사이클로트론에서 양성자 빔을 조사하여 여러 핵반응을 통해 생성될 수 있으며, 그 반응으로는 $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$, $^{64}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$ 등이 있다(10). 그러나 표적 재료로 사용되는 ^{61}Ni , ^{64}Zn 농축 표적은 자연

Received: December 16, 2019 / Revised: December 26, 2019 / Accepted: December 28, 2019

Corresponding Author : Jeong Hoon Park, Department of Radiation Research, Advanced Radiation Technology Institute, Korea Atomic Energy Research Institute, Jeongeup, Jeonbuk 56212, Tel: +82-63-570-3571, Fax: +82-63-570-3579, E-mail: parkjh@kaeri.re.kr

Copyright©2019 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

계 존재 비율이 각각 1.14%, 49.2%로 고비용을 필요로 한다(11). 본 연구에서는 이러한 한계를 극복하고자 natural 니켈 표적을 이용한 ^{61}Cu 의 생산 및 분리 방법을 최적화하고자 한다.

Materials

조사 표적 준비 과정에서 사용된 시약 nickel sulfate hexahydrate ($\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\geq 99.99\%$ trace metals basis, #467901), boric acid (H_3BO_3 , $\geq 99.5\%$ ACS reagent, #B0394) 및 sodium hydroxide (NaOH , #S8045)는 Sigma-Aldrich Korea에서 구매하여 사용하였으며, hydrochloric acid (HCl , #A4991), water (H_2O , #AAJ71786AP)는 Thermo Scientific™사의 제품을 사용하였다. 생산 후 분리 정제과정에서 Triskem사의 TK201 cartridge resin (order No. TK201-R10-S)을 사용하였다.

Protocol

1. Fabrication of natural Ni target

15 g의 $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 와 전해질로 같은 당량의 H_3BO_3 를 ultra-pure water에 녹여 실온에서 10분간 350 rpm으로 교반 후 NaOH 를 이용하여 $\text{pH} > 5$ 로 맞추었다. 준비된 용액은 전기 도금 수조에 넣어 음전극으로 백금 막대를 이용하였으며, Cu-Ag substrate를 장착 후 전류 밀도 200 mA/cm^2 , duty cycle 84%로 인가하여 도금을 진행하였다.

2. Beam Bombardment

한국원자력연구원의 RFT-30 MeV 사이클로트론에서 누적 전류 $80 \mu\text{A}$ 로, 빔에너지 $\leq 13.5 \text{ MeV}$ 의 양성자 빔을 니켈 도금 표적에 조사하였다. 방사성동위원소 생산 수율과 방사성 핵종 순도의 측정은 이온화 챔

버 (Biodex Atomlab™ 500Plus, PA, Pittsburgh, PA)와 HPGe 검출기 (High Purity Germanium detector)를 사용하여 측정하였다.

3. Radiochemical Separation of ^{61}Cu

방사화된 natural 니켈 (^{nat}Ni) 조사 표적은 핫셀로 운반 후, 표적 녹임 장치를 이용하여 6 mL의 6 M 염산으로 90°C 에서 2.5 시간 동안 2 mL/min의 유속으로 추출하였다. 3차 아민 기반의 이온 교환 수지인 TK201 카트리지를 사용하여 ^{nat}Ni 표적으로부터 ^{61}Cu 을 분리하였다. 그 방법으로는 6 M 염산에 녹아있는 니켈 표적을 0.5 mL/min의 유속으로 로딩 후, 6 M 염산 5 mL로 니켈 표적을 제거하였다. 이후 카트리지에 포획되어 있는 ^{61}Cu 을 0.05 M 염산을 사용하여 0.1 mL/min의 유속으로 200 μL 씩 분획하였다. ^{61}Cu 의 분리 절차는 figure 1에 묘사하였다.

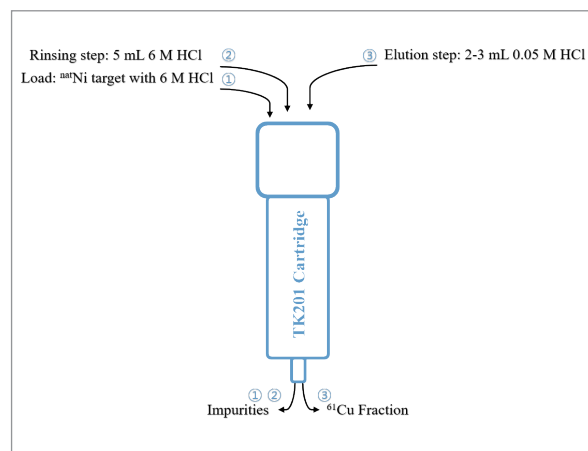


Figure 1. Schematic diagram of radiochemical separation processing with bombarded natural nickel target

Results and Discussion

^{61}Cu 의 생산을 위해 Cu-Ag substrate를 사용하여 준비된 ^{nat}Ni 용액을 전기 도금조에 넣어 표적을 제작하였으며, 30 분 간격으로 표적량을 확인하였다. 제작된 ^{nat}Ni 표적의 무게는 141 mg을 가지는 조사 표적을 제작하였다 (Figure 2, 3). 준비된 니켈 조사 표적을

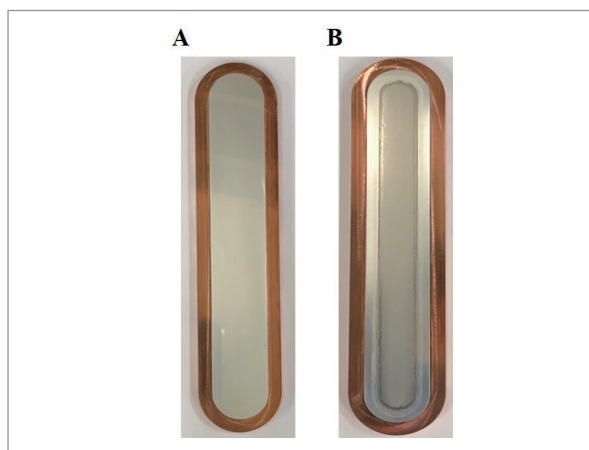


Figure 2. (A) Cu-Ag substrate and (B) ^{61}Ni electroplating on the Cu-Ag substrate

빔 조사대에 장착 후 ≤ 13.5 MeV의 양성자 빔을 $80\mu\text{A}$ 의 누적 전류로 조사하여 약 1.1 GBq의 activity를 확인하였으며, 방사화된 표적을 녹임 장치를 이용하여 2.5 시간 동안 추출한 결과 370 MBq (non-corrected activity)의 니켈 표적을 획득하였다. 회수된 조사 표적은 10 mL의 6 M 염산으로 전 처리된 카트리지를 이용하여 loading, rinse, elution 단계를 거쳐 각기 다른 유속으로 ^{61}Cu 을 획득하였다. 분획한 용출액을 이

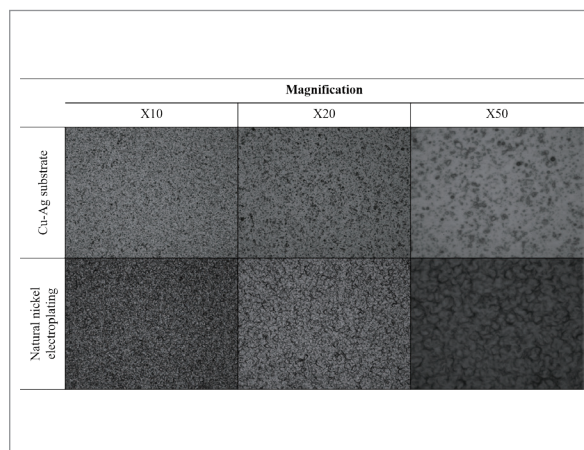


Figure 3. Electron microscope images of natural nickel deposit and Cu-Ag substrate with various magnification (X10 to X50)

온화 챔버로 방사능 세기를 측정된 결과, 10.5 MBq의 activity를 확인 하였다. 최종적으로 분획 된 ^{61}Cu 은 HPGc 측정 장비를 이용하여 방사성핵종 순도를 측정 한 결과, 방사성코발트 불순물을 포함하고있다 (Figure 4). ^{61}Cu 은 다양한 에너지 (≤ 13.5 MeV)의 양성자를 사용하여 natNi 표적의 (p,x) 핵 반응에 의해 생성되었다. Natural 니켈 표적을 사용하는 경우, 불순 핵종들 (^{55}Co , ^{57}Co 등) 포함하지만, 이러한 코발트 동위원소는

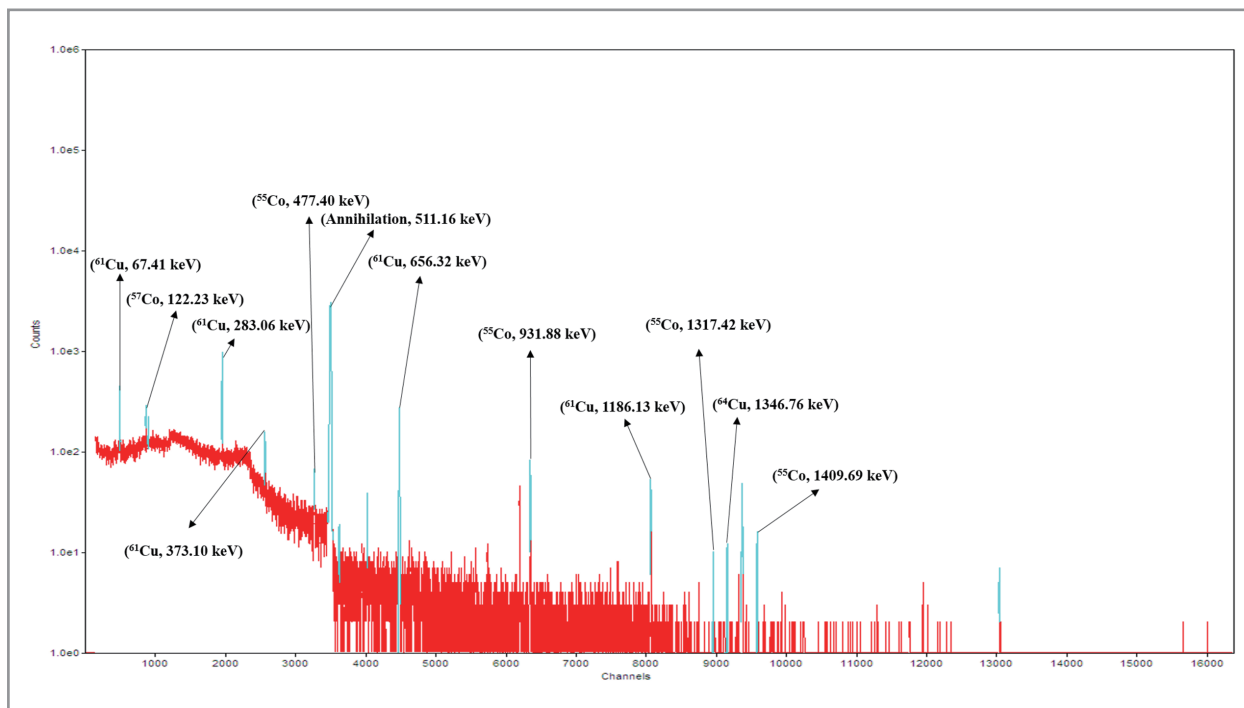


Figure 4. Energy spectra of gamma rays from isolated ^{61}Cu

농축 표적인 ^{64}Zn (abundance 99.82 %)를 사용할 때 대부분 감소시킬 수 있다. 또한, $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$ 핵반응을 통해 생산이 가능하지만 ^{64}Zn 의 자연계 존재 비율이 49.2%로 1.14%인 ^{61}Ni 에 비해 비교적 저렴한 가격으로 조사 표적을 준비할 수 있다.

Conclusion

본 연구결과를 바탕으로 니켈의 농축표적을 사용할 경우 효율적인 ^{61}Cu 생산을 하는데 활용가능하며 다른 구리 방사성동위원소 ^{64}Cu 및 ^{67}Cu 등을 생산하는데 필요한 기초자료가 될 것으로 사료된다.

Acknowledgments

이 논문은 2019년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 방사선기술개발사업(2018M2A2B3A02071348, 2017M2A2A6A05016600)을 통하여 수행된 연구임.

References

1. McCarthy DW, Bass LA, Cutler PD, Shefer RE, Klinkowstein RE, Herrero P, Lewis JS, Cutler CS, Anderson CJ and Welch MJ. High purity production and potential applications of copper-60 and copper-61. *Nucl Med Biol* 1999;26:351-8.
2. Strangis R and Lepera CG. Production of ^{61}Cu by deuteron irradiation of natural Ni. In 18th International Conference on Cyclotrons and Their Applications 2007, *Cyclotrons* 2007;246-247.
3. Ng Y, Lacy, JL, Fletcher JW and Green, MA, Performance of a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ microgenerator in kit-based synthesis and delivery of $[\text{62Cu}]\text{Cu-ETS}$ for PET perfusion imaging. *Appl Radlat Isotopes* 2014;91:38-43.
4. Matsumoto K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Wada K, Takemura Y, Konishi J, and Yokoyama A, Application of the new zinc-62/copper-62 generator: an effective labeling method for $^{62}\text{Cu-PTSM}$. *International journal of radiation applications and instrumentation. Part B. Nucl Med Biol* 1992;19:39-44.
5. Qaim SM, Spahn I, Scholten B and Neumaier B, Uses of alpha particles, especially in nuclear reaction studies and medical radionuclide production. *Radiochimica Acta* 2016;104: 601-624.
6. Radioisotopes, IAEA. radiopharmaceuticals Reports No. 1 Cyclotron produced radionuclides: Emerging positron emitters for medical applications: ^{64}Cu and ^{124}I . 2016.
7. Williams, HA, Robinson S, Julyan P, Zweit J and Hastings D, A comparison of PET imaging characteristics of various copper radioisotopes. *EJNMMI* 2005;32:1473-1480.
8. Rowshanfarzad, P, Sabet M, Jalilian AR and Kamalidehghan M, An overview of copper radionuclides and production of ^{61}Cu by proton irradiation of natZn at a medical cyclotron. *Appl Radlat Isotopes* 2006;64:1563-1573.
9. Bolotin HH and Fischbeck HJ, Decay of Cu-61 and Energy Levels in Ni-61. *Physical Review* 1967;158:1069.
10. Asad AH, Smith SV, Chan S, Jeffery CM, Morandea L and Price RI, Cyclotron production of ^{61}Cu using natural Zn & enriched ^{64}Zn targets. *AIP Conference Proceedings* 2012;1509:91-95.
11. Sun X and Anderson CJ, Production and applications of copper-64 radiopharmaceuticals. *In Methods Enzymol* 2004;386:237-261.