

19 - 24 MAY 2019

Hosted by ANSTO's Australian Synchrotron at the
Melbourne Convention & Exhibition Centre



Recent Progress in the Production of Medical Radioisotopes with RFT-30 Cyclotron

23 May 2019



Eun Je Lee, Young Bae Kong, Ho Seung song,
Jeong Hoon Park, Min Goo Hur, Seung Dae Yang

Advanced Radiation Technology Institute (ARTI), Korea Atomic
Energy Research Institute (KAERI)

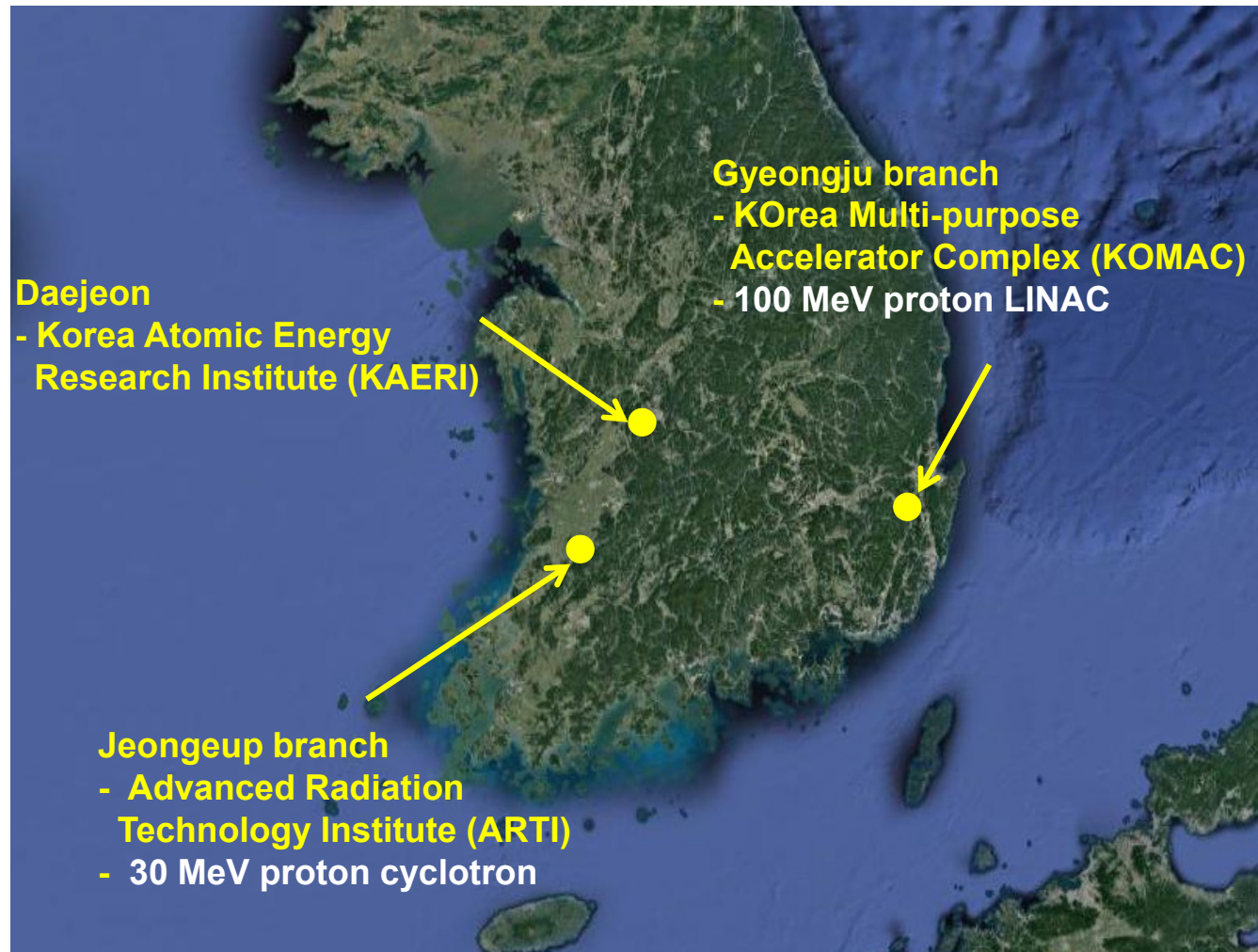




- ✚ Cyclotron Applications & Research Facilities (CARF)
- ✚ Current status of RFT-30 cyclotron
- ✚ Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron
- ✚ Future plan



Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI)

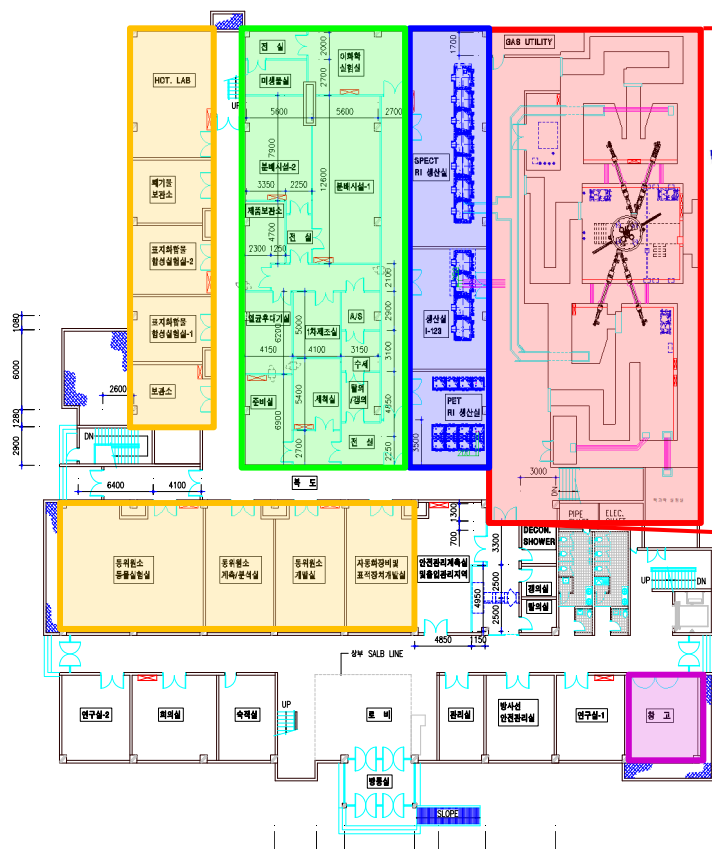


Cyclotron Applications & Research Facilities (CARF)

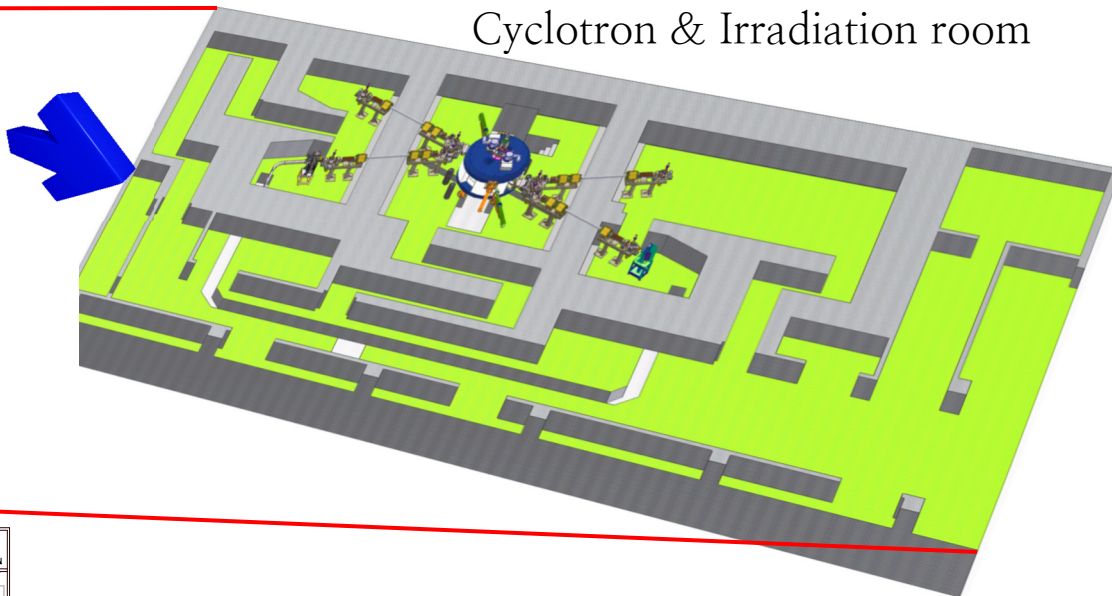


- ◆ Construction: July 2007 ~ April 2009
- ◆ 5,565.15 m², 1 basement, 2 stories





Cyclotron & Irradiation room



◆ 1st floor

- Cyclotron main vault, Target irradiation room
- Hot cell zone : RI & Radiopharmaceutical production & care
- GMP zone : RI & Radiopharmaceutical control (plan)
- Hot lab : RI labelling experiment
- Machine workshop

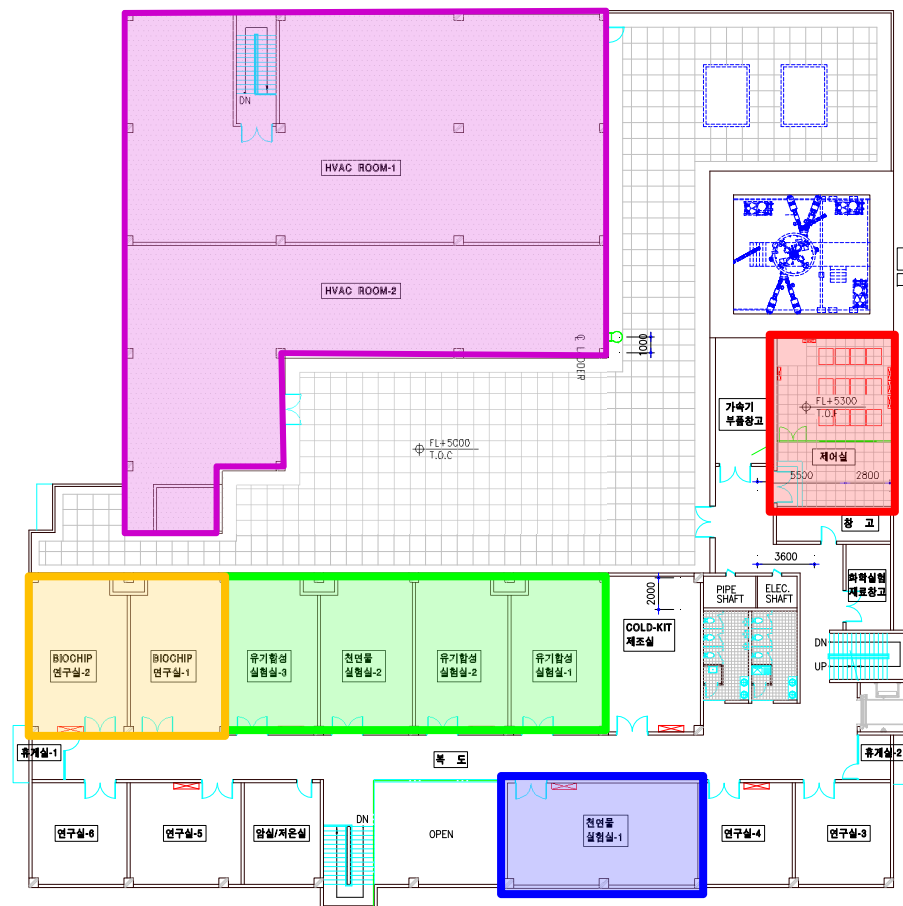


◆ 2nd floor

- Control room for RFT-30
- Lab. of chemical synthesis
- Lab. of chemical synthesis (organic/inorganic)
- Lab. of auto-synthesizer and targetry
- HVAC room Hot & Cold zone

◆ Basement

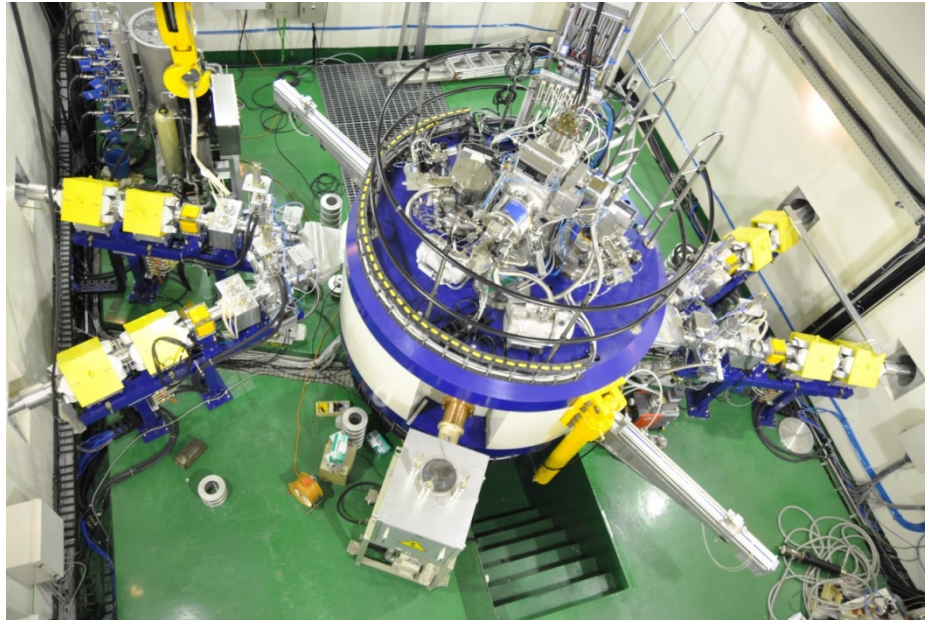
- Utilities for Cyclotron & Facilities
- Radioactive waste storage



Current status of RFT-30 cyclotron



1. RFT-30 cyclotron

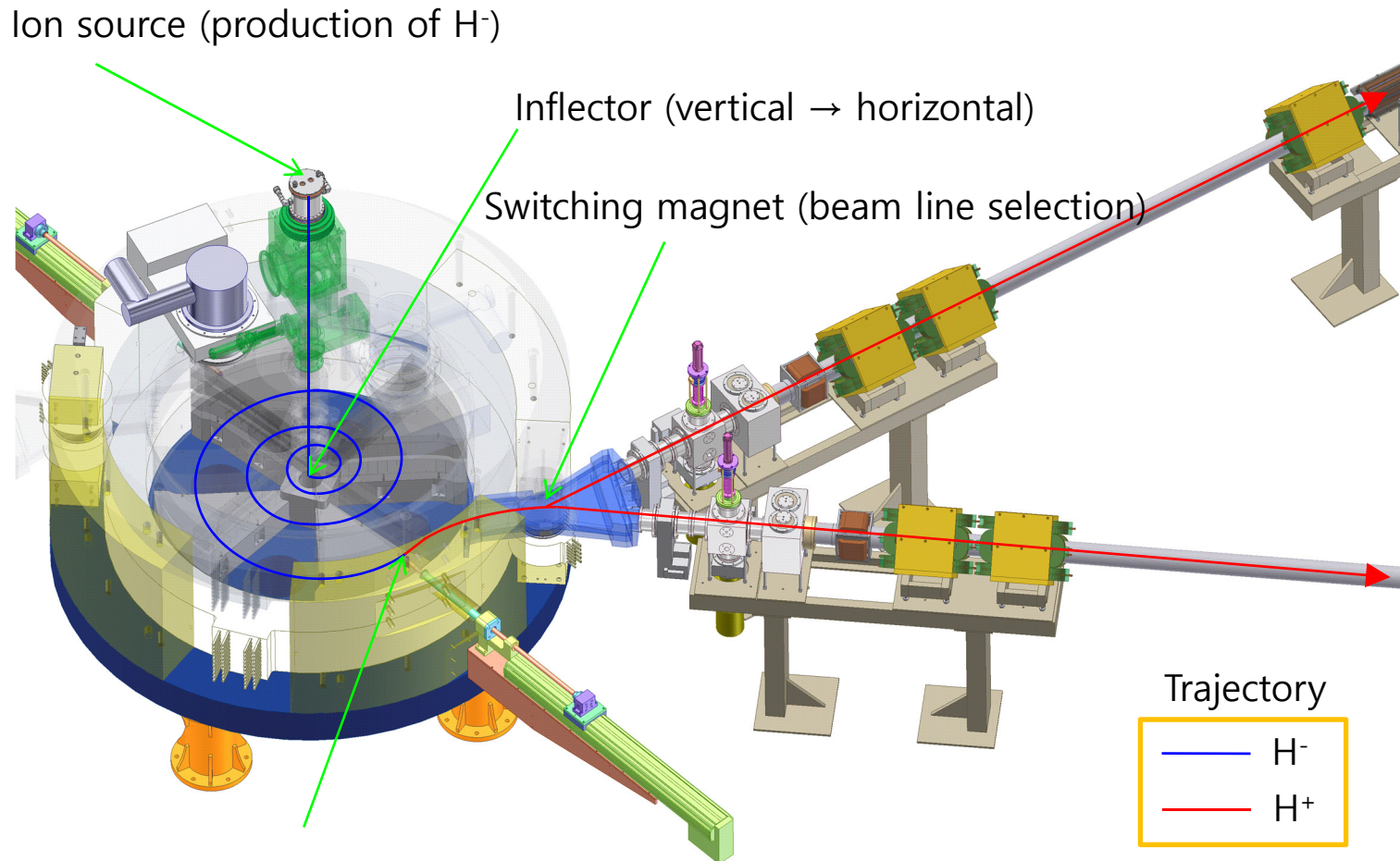


► Developed by Korea Institute of Radiological & Medical Sciences (KIRAMS) (2005~2007)

► Specification

- Ion source : Negative hydrogen ion (H^-), 10 mA (Max.) (D-Pace, Inc.)
- RF system : 63.96 MHz
- Extracted beam : proton (H^+), using carbon stripper foil
- Beam energy : 15 ~ 30 MeV
- Beam current : $\sim 250 \mu A$ (Max.)

Current status of RFT-30 cyclotron

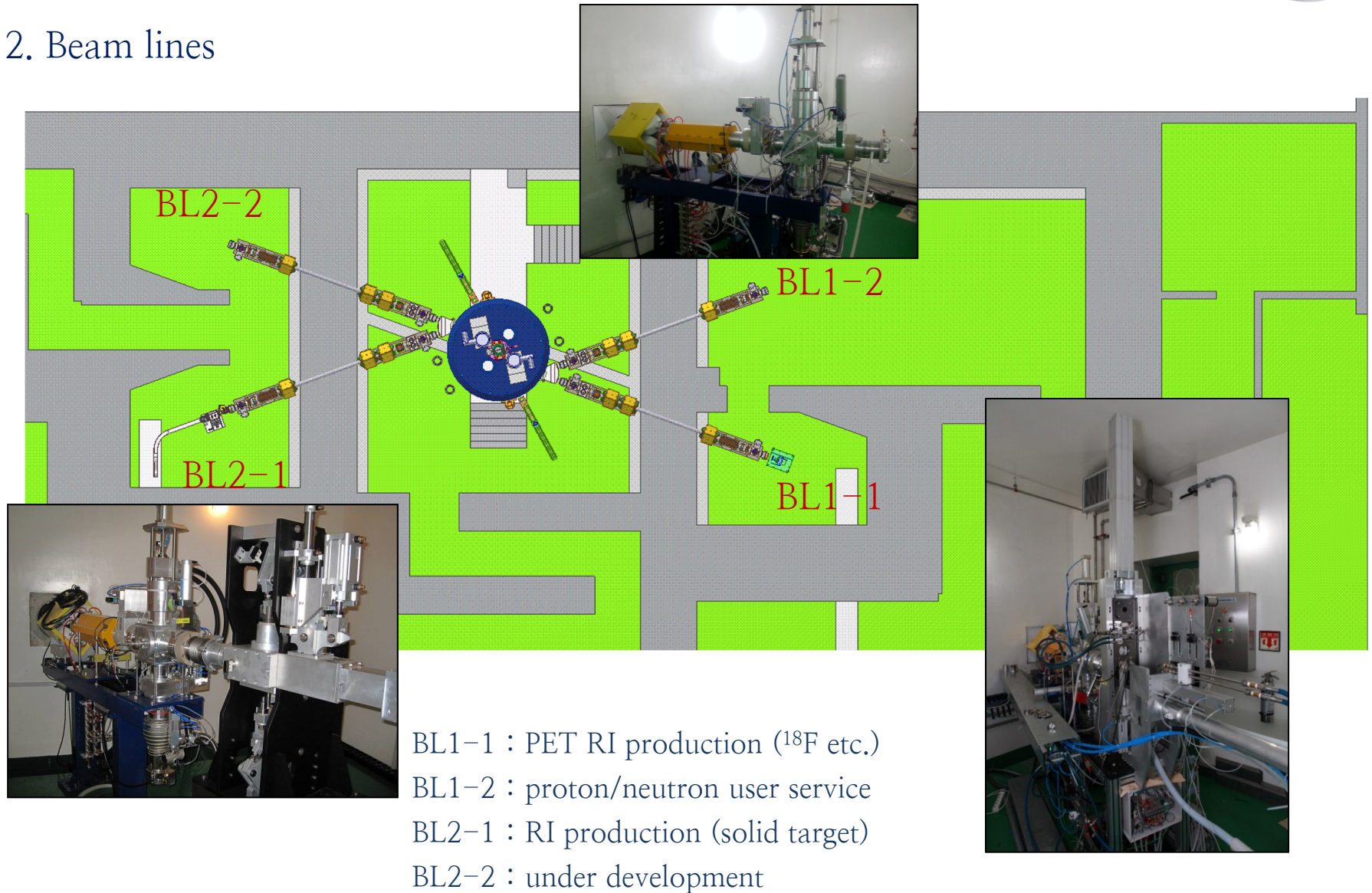


Carbon stripper foil : stripping 2 electrons from H^- ($\text{H}^- \rightarrow \text{H}^+$)

Current status of RFT-30 cyclotron



2. Beam lines



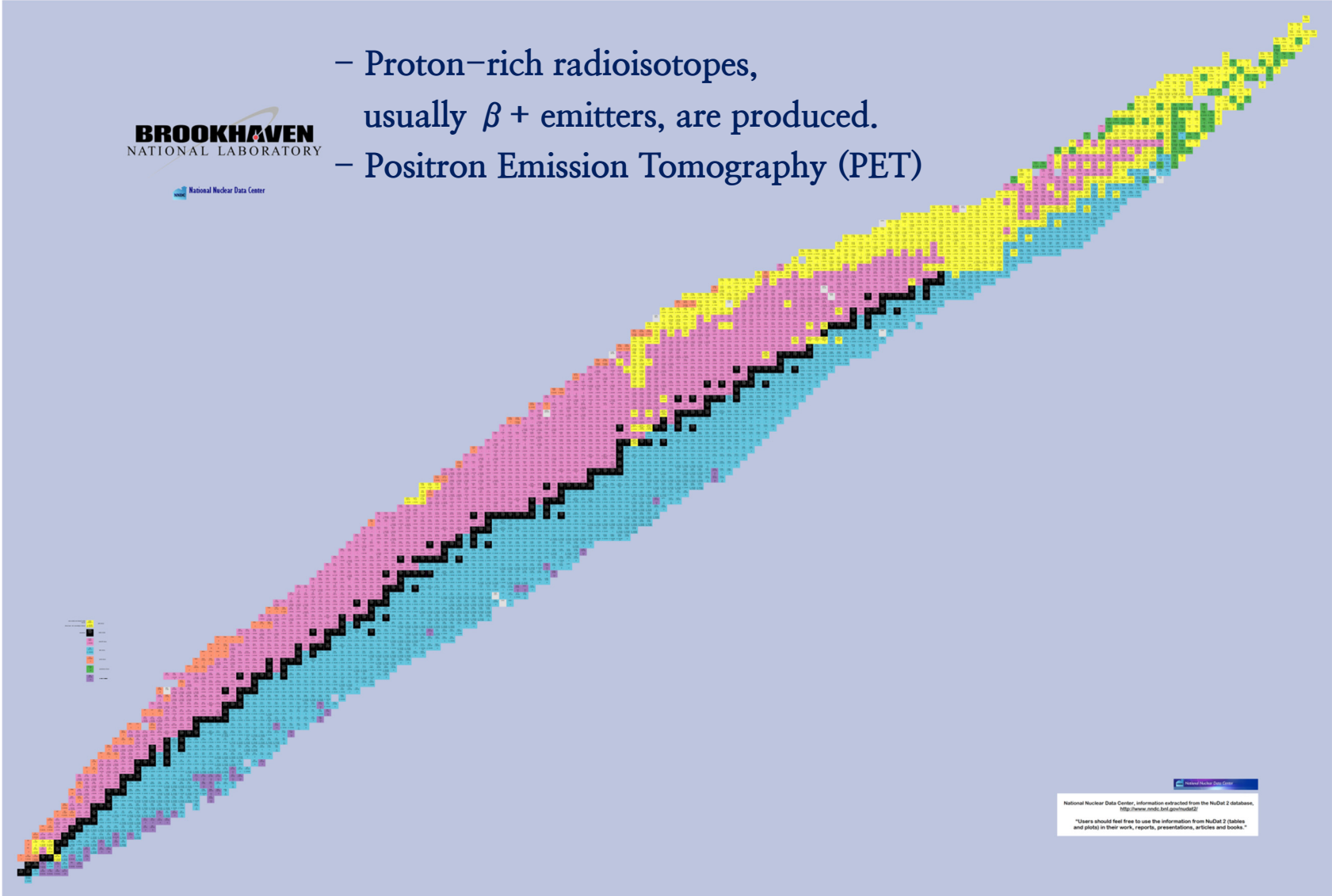
Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



- Proton-rich radioisotopes, usually β^+ emitters, are produced.
- Positron Emission Tomography (PET)



National Nuclear Data Center



National Nuclear Data Center, information extracted from the NuDat 2 database,
<http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>
"Users should feel free to use the information from NuDat 2 tables and plots in their work, reports, presentations, articles and books."

Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



► Licensing modification (Jan. 2018)

production for research purpose only → production and distribution

제 15-39-2 호

방사성동위원소생산허가증

상 호 : 한국원자력연구원-첨단방사선연구소
주 소 : 전라북도 정읍시 금구길 29 (신정동, 한국원자력연구원)
대 표 자 : 원장 사업자번호 : 314-82-00813

방사성동위원소의 종류 및 수량 :
상세내역 별첨

생산장소 :
상세내역 별첨

저장시설의 저장능력 :
상세내역 별첨



원자력안전위원회
Nuclear Safety and Security Commission

허가조건 :
1. 방사선작업종사자 중 수동배작업에 종사하는 자는 손에 대한 피부등가선량을 원자력안전법 시행규칙 제122조의 각호에 따라 평가 및 관리할 것.
2. 운영기간 중 방사화물질 처분방법을 포함한 사이클로트론 시설에 대한 초기해체계획을 수립하고, 이를 주기적으로 갱신할 것.

허가일자 : 2013. 10. 15

위와 같이 「원자력안전법」 제53조 및 같은 법 시행규칙 제58조제7항에 따라 방사성동위원소의 생산을 허가합니다.

2018년 1월 8일
(재교부: N)

원 자 력 안 전 위 원 회



허가증번호 : 15-39-2 호

방사성동위원소 상세내역

(한국원자력연구원-첨단방사선연구소)

1. 방사성동위원소 종류 및 수량

■ 밀봉된 방사성동위원소

핵종	방사능량	핵종	방사능량
----	------	----	------

■ 밀봉되지 아니한 방사성동위원소

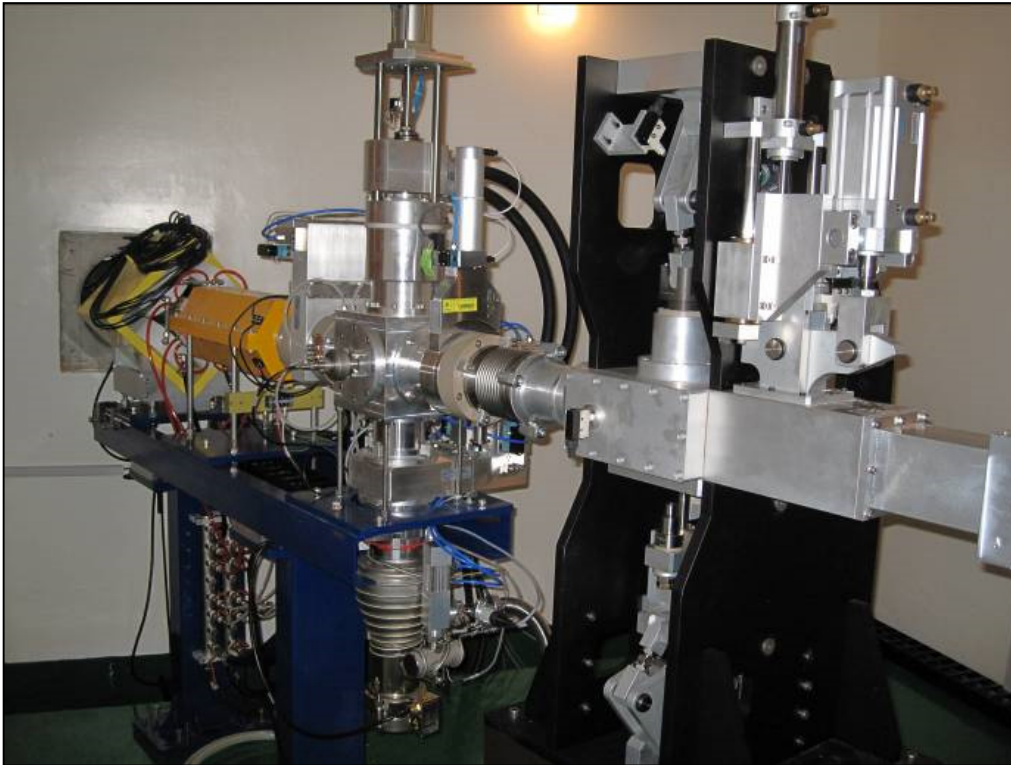
핵종	방사능량	핵종	방사능량
C-11	2775 GBq	Co-55	231.25 GBq
Co-57	231.25 GBq	Cu-64	231.25 GBq
F-18	5550 GBq	Ga-67	925 GBq
Ge-68	222 GBq	I-123	4625 GBq
I-124	185 GBq	In-111	462.5 GBq
N-13	231.25 GBq	Nb-90	92.5 GBq
O-15	231.25 GBq	Pd-103	462.5 GBq
Tc-94m	37 GBq	Ti/Sc-44	14.8 GBq
Tl-201	3700 GBq	Y-86	92.5 GBq
Zn-62	74 GBq	Zr-89	370 GBq

Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



We are interested in the production of

- ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{44}Sc , ^{57}Co , and so on.
- Generator system : $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.



Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron

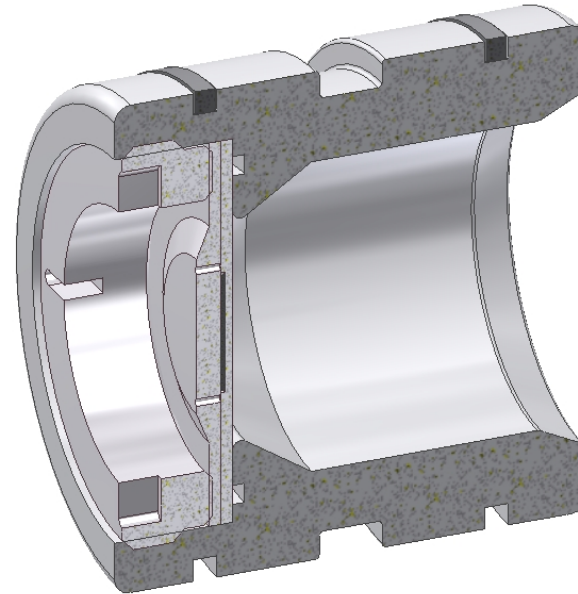


Current status of RI production

1) ^{89}Zr ($> 2 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$)



40-Zr-89 78.41 (12) h ec β^+ 100%	40-Zr-90 Stable Abund. 51.45 %
39-Y-88 106.626 (21) d ec β^+ 100%	39-Y-89 Stable Abund. 100.0 %



- once or twice/week
- distributed to major hospitals in Korea
(including Seoul National University Hospital, Samsung Medical Center)

Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



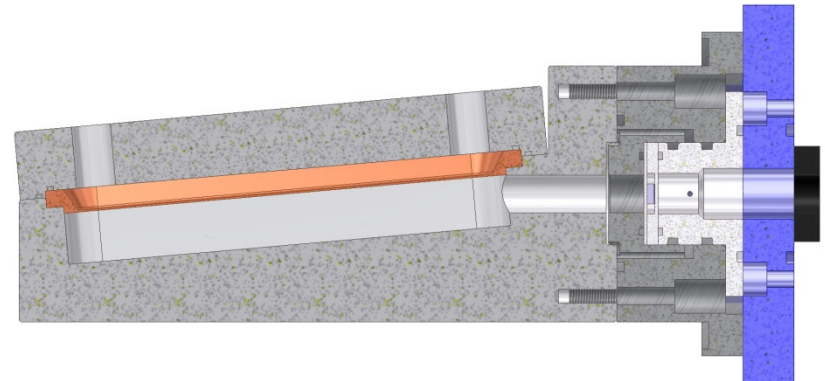
2) ^{64}Cu and ^{57}Co



$^{64}_{29}\text{Cu}$ 12.701 (2) h ec β^+ 61.5%3 β^- 38.5%3	$^{65}_{29}\text{Cu}$ Stable 30.85
$^{63}_{28}\text{Ni}$ 101.2 (15) Y β^- 100%	$^{64}_{28}\text{Ni}$ Stable 0.9255



$^{57}_{29}\text{Cu}$ 196.3 (7) ms ec β^+ 100%	$^{58}_{29}\text{Cu}$ 3.204 (7) s ec β^+ 100%	$^{59}_{29}\text{Cu}$ 81.5 (5) s ec β^+ 100%
$^{56}_{28}\text{Ni}$ 6.075 (10) d ec β^+ 100%	$^{57}_{28}\text{Ni}$ 35.60 (6) h ec β^+ 100%	$^{58}_{28}\text{Ni}$ Stable 68.077
$^{55}_{27}\text{Co}$ 17.53 (3) h ec β^+ 100%	$^{56}_{27}\text{Co}$ 77.236 (26) d ec β^+ 100%	$^{57}_{27}\text{Co}$ 271.74 (6) d ec 100%



- pilot production using natural Ni target
- Separation experiment has been performed.
- Mass production will be carried out using enriched Ni targets.

Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



3) ^{44}Sc



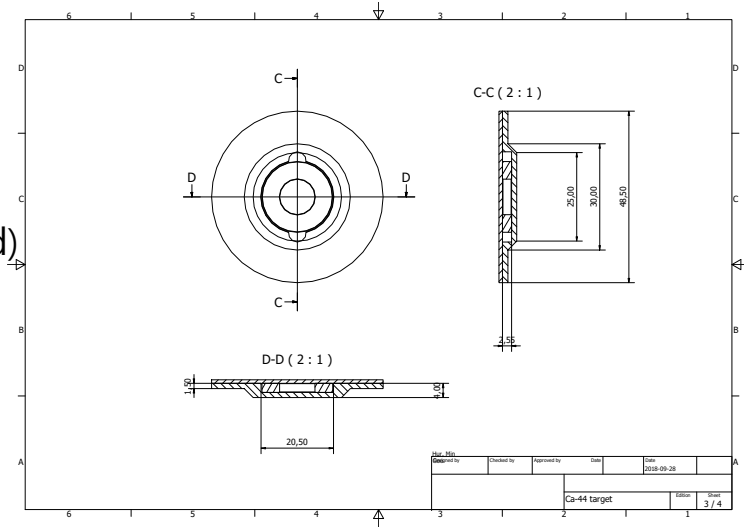
$^{44}_{21}\text{Sc}$ 3.97 (4) h ec β^+ 100%	$^{45}_{21}\text{Sc}$ Stable 100
$^{43}_{20}\text{Ca}$ Stable 0.135	$^{44}_{20}\text{Ca}$ Stable 2.09



Al disk

Al Ring

CaCO_3 (sintered)



- pilot production using natural CaCO_3 target
- Separation experiment has been performed.
- Mass production will be carried out using enriched CaCO_3 targets.

Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



4) $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

5) ^{18}F



$^{32}\text{Ge}-68$ 270.93 (13) d ec 100%	$^{32}\text{Ge}-69$ 39.05 (10) h ec β^+ 100%	$^{32}\text{Ge}-70$ Stable Abund. 20.57 %	$^{32}\text{Ge}-71$ 11.43 (3) d ec 100%	$^{32}\text{Ge}-72$ Stable Abund. 27.45 %
$^{31}\text{Ga}-67$ 3.2617 (5) d ec 100%	$^{31}\text{Ga}-68$ 67.71 (8) min ec β^+ 100%	$^{31}\text{Ga}-69$ Stable Abund. 60.108 %	$^{31}\text{Ga}-70$ 21.14 (3) min β^- 99.59% ec 0.41%	$^{31}\text{Ga}-71$ Stable Abund. 39.892 %



$^{9}\text{F}-18$ 109.77 (5) min ec β^+ 100%	$^{9}\text{F}-19$ Stable Abund. 100.0 %
$^{8}\text{O}-17$ Stable Abund. 0.038 %	$^{8}\text{O}-18$ Stable Abund. 0.205 %

- first production (Feb. 2015, ~ 10 mCi)
- 2150 μAh irradiation (Aug. 2018, ~80 mCi)
- Separation process is ongoing.

- If requested
- User support including labelling experiment, imaging, and so on

Production of medical radioisotopes with RFT-30 cyclotron



Selected as 'Top 100 national R&D performance in 2018'

순수기초인프라

국가연구개발 우수성과 사례집
대한민국의 미래, 과학기술로 열어간다

연구진



박정훈

한국원자력연구원
방사선기기연구부 책임연구원
Tel. 063-570-3571
E-mail: parkjh@kaeri.re.kr

공동연구진



김승태



허민구



공덕



이은제



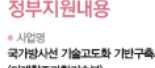
이준연



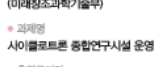
송호승



Chirag



최형석



김건규

정부지원내용

- 사업명
국가방사선 기술고도화 기반구축사업
(미래창조과학부)
- 과제명
사이클로트론 중량연구시설 운영
- 연구기간
2015년~2018년

차세대 의료용 방사성동위원소 Zr-89 양산시스템 구축 및 공급

"사이클로트론 인프라로 양산된 암진단용 동위원소, 국내 대형의료연구기관에 공급"

연구배경 및 필요성 의료진단용 방사성동위원소 국내 공급길 열려

지르코늄-89(Zr-89)는 암 진단용 PET(양전자방출단층촬영) 검사와 같은 영상진단에 사용하는 동위원소로 반감기($T_{1/2}$)가 3.3일로 기존의 F-18($T_{1/2}=110$ 분), C-11($T_{1/2}=20$ 분) 및 Ga-68($T_{1/2}=68$ 분) 등의 방사성 동위원소들보다 길다. 그러므로 지르코늄-89와 결합한 약물을 체내에 주입하면 영상을 통해 약물의 체내 움직임을 장시간 관찰할 수 있어 중앙 및 면역연구 등에 지르코늄-89를 활용한 연구가 점차 활발해지고 있다. 그러나 암 진단 등에 효과적임에도 국내에서 대량생산이 안 돼 대부분 수입에 의존해오던 의료진단용 동위원소 지르코늄-89를 한국원자력연구원의 RFT-30 사이클로트론 인프라를 활용하여 국내에서 양산할 수 있는 길이 열렸다.

기술의 내용 및 성과의 차별성 우수성 대용량, 고순도 지르코늄-89 생산기술 개발

본 연구성과를 창출한 인프라는 '국가방사선 기술고도화 기반구축사업'의 일환으로 구축된 대형연구시설로서 국내기술로 최초 제작된 30 MeV 나선형가속기(RFT-30 사이클로트론) 및 방사성동위원소 분리 및 이용연구를 수행할 수 있는 연구시설을 갖추고 있다. 지르코늄-89를 생산하기 위해 양성자와 표적물질의 핵반응 시뮬레이션을 통해 최적의 양성자 빔의 에너지 및 전류량을 결정하였고 표적물질과 감쇠기의 두께에 따른 지르코늄-89 생산량을 측정하였다. 그 결과, RFT-30 사이클로트론 양성자 빔의 에너지는 약 13 MeV, 빔 전류 30 μ A 조건에서 지르코늄-89의 생산율은 1.6 mCi/ μ Ah이었다. 생성된 지르코늄-89는 각각의 분리법을 이용하여 방사성동위원소 연구에 특화된 RFT-30 사이클로트론 인프라를 활용해 지르코늄 옥살레이트와 지르코늄 클로라이드, 2가지 종류의 물질로 생산되었다. 지르코늄 옥살레이트는 하이드록사이드 기반 크로마토그래피법을 이용하여, 지르코늄 클로라이드는 이온교환수지를 이용하여 분리하였고 정제된 2종류의 물질을 HPGe 검출기로 측정하여 핵종순도가 99%이상임을 확인하였다. 이 순도는 해외에서 수입되어 쓰이는 지르코늄-89의 순도와 동등한 품질이다. 특히 지르코늄 클로라이드는 핵의학 시장에서 아직 상용화 되지 않은 물질이기 때문에 국내기술로 개발된 생산기술의 의미가 크다. 정제된 지르코늄-89를 주에 고리장벽주사를 하여 시간에 따른 체내분포도의 영상을 측정한 결과, 국제재정확률지에 발표된 지르코늄-89의 체내거동 연구결과와 동일함을 확인하여 지르코늄-89의 품질을 검증하였다. 현재 100 mCi/batch 수준의 생산기술을 확보하였으며 이는 한변 생산 공정으로 약 20곳의 연구기관에 공급가능한 수준이다. 서울대학교병원, 삼성서울병원, 경북대학교, 전남대학교병원 등 국내 대형병원 및 대학연구원에서 지르코늄-89를 사용하기를 희망하였고 이에 따라 한국원자력연구원은 방사성동위원소 공급시스템을 갖추어 한국원자력안전기술원(KINS)의 생산하가를 받아 서울대학교병원, 삼성서울병원 등에 지르코늄-89의 공급을 시작하였다.



과학기술적 파급효과 다양한 동위원소 활용연구 및 차세대 진단의료기술 선도

의료용 동위원소 지르코늄-89의 생산·공급시스템을 정립하여 핵의학연구 및 산업체에서 필요로 하는 동위원소를 공급할 수 있는 인프라를 구축하였다. 지르코늄-89의 생산기술을 확립하기 위하여 지르코늄-89 생산에 최적인 양성자빔 인출 및 조사기술을 확립하였으며 이온교환수지 크로마토그래피법 등을 이용한 고순도 방사성동위원소 분리법을 개발하였다. 이러한 기술은 Ga-68, Sc-44, Pd-103 등 다른 진단 및 치료용 방사성동위원소 생산에도 응용을 할 수 있기 때문에 국내 연구기관에 다양한 동위원소를 공급함으로써 폭넓은 연구환경을 제공할 수 있다. 특히 핵의학 분야에서 선진기술을 가진 우리나라 연구진이 차세대 진단의료기술을 선점하는데 기여할 것으로 기대된다. 이밖에 방사성동위원소의 특수성 때문에 연구를 수행하기 어려웠던 대학연구원에 RFT-30 사이클로트론 인프라를 제공함으로써 심화 연구 및 새로운 분야에의 응용을 가능하게 할 것이다. 예를 들면, 방사성동위원소는 생체재료, 골루루스, 단백질 등 나노 및 의생명화학 연구분야에 있어서 비침습적이고 약물의 실시간 체내영상을 보여줄 수 있기 때문이다. 또한 지르코늄-89를 포함한 금속동위원소는 무기화학, 물리화학 등에서 금속합합물 관련 반응메카니즘이나 안정성 등을 규명할 수 있어 다양한 기초과학 분야에 응용할 수 있다.

경제사회적 파급효과 국내기술 지르코늄-89의 양산화에 따른 수출타진

현재까지 국내 의료기관들은 지르코늄-89를 고가로 수입하거나 반감기가 짧은 PET 진단용 동위원소를 사용해 왔으나, 이번 양산시스템 구축으로 수입대체효과를 창출하고 동위원소의 안정적인 공급이 가능해져 경제적이고 효율적인 연구를 수행할 수 있을 것으로 기대된다. PET 진단용 동위원소는 반감기가 짧아 지역적으로 생산을 하여 사용을 하고 있으나 지르코늄-89는 반감기가 3.3일이기 때문에 수출이 가능한 핵종이다. 현재 네덜란드의 BV cyclotron사에서는 지르코늄-89를 대량생산하고 Perkin-Elmer사를 통해 전 세계에 공급하고 있다. 한국원자력연구원에서는 향후 300 mCi/batch 수준으로 생산능력을 강화하여 지르코늄-89의 수출화에 노력을 할 것이다. 또한 지르코늄-89는 면역치료제 개발을 위해 사용될 수 있다. 면역항암제는 항지연시스템을 이용하여 암세포만 공격하기 때문에 부작용이 기존 치료에 비해 적거나 거의 없어 시장규모가 해마다 증가하고 있다. 그러나 면역항암제는 고비용의 치료비와 각각의 환자마다 면역시스템이 다르기 때문에 정확한 선별법이 필요한 상황이다. 지르코늄-89는 민감도가 높은 핵종이며 긴 반감기로 항체를 장시간 추적할 수 있어 이러한 문제점을 해결할 수 있어 국민의 건강한 삶과 안생을 유지하는데 기여할 것이다.



RFT-30 사이클로트론

지르코늄-89의 감마스펙트럼

지르코늄-89의 동물 체내영상

Real Story

사이클로트론을 이용한 방사성동위원소 생산기술은 종합적인 학문영역이다. 양성자빔을 발생시키고 가속시켜 호박으로 양성자빔을 인출하는 기술요소, 양성자빔에 의해 표적물질에 생성되는 방사성동위원소를 고순도로 분리정제하는 기술요소 및 방사성약품을 위한 동위원소의 표지 및 방사화기술요소가 유기적으로 순차적으로 이루어진다. 각 영역분야에서 한정한 연구원칙 및 제한된 연구환경에도 불구하고 연구자들의 끊임없는 노력과 도전정신으로 지르코늄-89 생산기술을 국산화하는데 성공을 하였다.

주요 연구개발 성과

논문

- RFT-30 사이클로트론
- 고체표적 조사대
- 핵크로마토그래피
- 7개국국제협력
- PET 소용량생산장치
- 감마선검지기
- HPGe 검출기

응용해설

사이클로트론
양성자를 전자빔을 이용하여 원형으로 가속시키는 장치

PET(양전자방출단층촬영)
양전자방출핵종의 감마선을 측정하여 방사성약물의 체내분포를 영상화시키는 방법



Educational support

➤ IAEA/WCI/KAERI training course

- Title : Diagnostic and Therapeutic Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Application
- 2018.10.23~10.26 (4 lecture, 1 exercise)



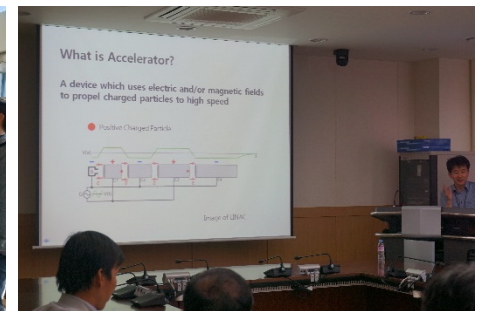
➤ RCARO/KAERI introductory training

- Title : Introductory Training Course on Radiation Technology and its Applications
- 2018.10.23~10.24 (2 lecture)



➤ KOICA/IAEA/KAERI joint training program

- Title : Introductory Training Course on Radiation Technology and its Applications
- 2018.09.18. (2 lecture)



*WCI: World Council on Isotopes

*RCARO: RCA (Regional Cooperative Agreement in Asia and the Pacific region) Regional Office

*KOICA: KOREA International Cooperation Agency



► Production of more various RIs

- ^{67}Cu , ^{55}Co , ^{103}Pd , and so on

► Production & Distribution

- F-18 : on-site research user
- Zr-89 : 130mCi/batch $\rightarrow$ 500 mCi/batch
- Ge-68 : 80mCi/batch $\rightarrow$ $\sim$ 1 Ci/batch, Generator



Thank you for
your attention!