Journal of Radiation Industry 10(4) : 189~192(2016)

Generator 컬럼용 $^{68}GeO_2$ 합성 및 $^{68}Ga^{3+}$의 거동에 관한 연구

김건균[1,2] · 이준영[1,2] · 김상욱[2] · 허민구[1] · 양승대[1] · 박정훈[1,*]

[1]한국원자력연구원 첨단방사선연구소 방사선기기연구부
[2]동국대학교 경주캠퍼스 신소재화학과

Study on Synthesis of $^{68}GeO_2$ and Behavior of $^{68}Ga^{3+}$ for Generator Column

Gun Gyun Kim[1,2], Jun Young Lee[1,2], Sang Wook Kim[2], Min Gu Hur[1], Seung Dae Yang[1] and Jeong Hoon Park[1,*]

[1]*Radiation Instrumentation Research Division, Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI), 29, Geumgu-gil, Jeongeup-si, Jeollabuk-do 56212, Republic of Korea*
[2]*Department of Advanced Materials Chemistry, Dongguk University-Gyeongju, 123, Dongdae-ro, Gyeongju-si, Gyeongsangbuk-do 38066, Republic of Korea*

Abstract - ^{68}Ga has emerged as a promising candidate for non-invasive diagnostic imaging within Positron Emission Tomography (PET) because of its advantageous radiochemical characteristics ($t_{1/2}$ = 68 min, β^+ yield ~89%). ^{68}Ga forms a stable chelation with various ligands and it is possible to be quickly and easily study using a ^{68}Ge/^{68}Ga generator. Commercial ^{68}Ge/^{68}Ga generators are chromatographic system using the inorganic materials such as alumina and tin dioxide which are employed as column matrixes for ^{68}Ge. In this study, we tried out to make ^{68}Ge/^{68}Ga generator system with the $^{68}GeO_2$ microstructures for column matrix. ^{68}Ge tends to have stable bond with oxide as $^{68}GeO_2$ microstructures. The $^{68}GeO_2$ has been synthesized by hydrolysis of $GeCl_4$ (sol-gel method) and characterized by X-ray diffraction and scanning electron microscope for geometrical analysis. The stability of GeO_2 was tested using eluents with diverse solvents (water, ethanol and 0.1 N HCl). The radioactivity of $^{68}Ga^{3+}$ in eluate through GeO_2 was measured to prove a function as column material for a generator.

Key words : ^{68}Ge/^{68}Ga generator, ^{68}Ga, Column matrix, GeO_2, Positron Emission Tomography

서 론

^{68}Ga은 양전자 방출 핵종으로 양전자 방출 단층 촬영술의 조영제로 ^{68}Ga을 포함하는 의약품이 활발히 연구되고 있다 (Irina *et al*. 2015; Thorsten *et al*. 2016). ^{68}Ga의 반감기는 비교적 짧은 68분으로 장거리 이동 및 저장이 어려운 단점이 있는데, 이러한 문제점을 보완하기 위하여 ^{68}Ge/^{68}Ga generator 시스템을 이용한다. ^{68}Ge/^{68}Ga generator 시스템은 반감기가 긴 모핵종 ^{68}Ge (반감기 = 270일)을 컬럼의 충진제에 흡착시킨 후, 생성되는 딸핵종을 분리해 낼 수 있는 용리액을 이용하여 용출해 사용할 수 있는 장치이다. 이 장치를 이용하여 연구소나 의료시설에서 ^{68}Ga의 수요가 있을 때 즉시 사용할 수 있다.

현재 사용되고 있는 ^{68}Ge/^{68}Ga generator 시스템은 ^{68}Ge을

* Corresponding author: Jeong Hoon Park, Tel. +82-63-570-3571, Fax. +82-63-570-3579, E-mail. parkjh@kaeri.re.kr

컬럼의 충진제에 흡착시켜 사용하는 방식이다. 효율적으로 ^{68}Ge을 흡착시키고 $^{68}Ga^{3+}$을 탈착시키기 위해 여러 종류의 무기/유기 충진제가 연구되고 있다(Nakayama *et al*. 2003; Sen *et al*. 2011). 본 연구에서는 기존의 ^{68}Ge을 흡착시키는 방식 대신, ^{68}Ge이 GeO_2의 결정구조에 포함되는 $^{68}GeO_2$ 마이크로입자를 합성하여 컬럼에 충진시키는 새로운 방식을 시도하였다. 합성한 GeO_2 마이크로입자는 육방정계의 결정구조를 갖는 입자로(Murthy *et al*. 1965), $GeCl_4$을 이용한 졸-겔 합성법으로 합성할 수 있다. GeO_2 입자의 경우에는 모양과 크기를 조절하기 어려우므로 계면활성제를 사용하여 조절한다. 본 연구에서는 별도의 계면활성제를 첨가하지 않고 성공적으로 합성을 하여 정제 과정을 간단히 하였다(Li *et al*. 2013; Javadi *et al*. 2014). 또한 충진제로 적합한 입자를 합성하기 위하여 용매로 사용한 증류수와 tetrahydrofuran (THF)을 이용하여 용해시킨 $GeCl_4$ solution의 조성을 바꿔서 실험을 진행하였다.

재료 및 방법

1. $^{nat}GeO_2$ 마이크로 입자 합성

세 개의 25-ml 둥근바닥 플라스크에 5 ml의 0.5 M $GeCl_4$ THF solution (46.1 mmol)을 각각 담았다. 1~2분간 후, 둥근바닥 플라스크에 증류수를 첨가했다. 이때, 증류수의 부피는 2.5, 5, 10 ml로 다르게 하였다. 상온에서 30분간 교반시키면 투명했던 혼합액이 흰색으로 변하며 탁해지는 것을 확인할 수 있었다. 가수-축합 반응이 최대한 일어날 수 있게 24시간 동안 충분히 반응시킨다. 반응 후, 원심분리법을 이용해 합성된 입자와 혼합용액을 분리할 수 있었고 에탄올을 이용하여 입자를 2회 세척하였다.

Table 1. Volumes of $GeCl_4$ solution in 0.5 M THF/D.W and chemical yield of GeO_2 microstructures.

	$GeCl_4$ solution	D.W	Yield
Sample 1	5 ml	2.5 ml	14.0%
Sample 2	5 ml	5 ml	22.3%
Sample 3	5 ml	10 ml	9.3%

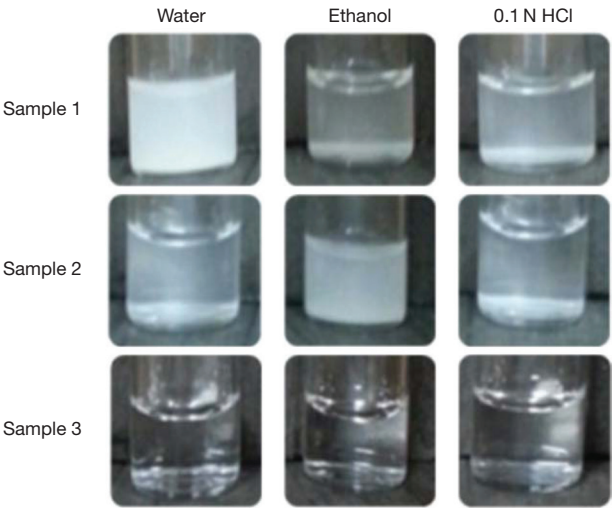

Fig. 1. Stability test for elution solvents with water, ethanol and 0.1 N HCl.

2. $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자 합성

$^{68}GeO_2$ 마이크로 입자의 합성은 GeO_2 마이크로 입자 합성과 유사하다. 5 ml의 0.5 M $GeCl_4$ THF solution (46.1 mmol)을 25-ml 둥근바닥 플라스크에 넣은 후, 증류수를 첨가하기 전에 100 μCi의 ^{68}Ge을 첨가하고 5 분간 교반하였다. 마지막으로 증류수 10 ml를 넣고 24시간 동안 반응시켰다. 원심분리법을 이용하여 흰색 입자를 얻을 수 있었고, 에탄올을 이용하여 2회 세척하였다.

3. 용리액에 대한 안정도 실험

주사기형 용기(SPE empty reservoirs, polypropylene, 1.5-ml)를 세 개 준비하고, polyethylene 재질의 프릿를 하나씩 삽입했다. 프릿 위로 세 가지 조성에서 합성한 GeO_2 마이크로 입자를 각각 50 mg씩 넣고, 프릿을 하나 더 삽입하여 충진시켰다. 용출용매에 대한 안정도 실험은 증류수, 0.1 N HCl 그리고 에탄올을 이용하여 진행하였다. 용매별로 각 용기에 10 ml씩 흘려주었고, 용출액의 탁도를 관찰하여 용매에 대한 GeO_2 마이크로 입자의 안정도를 확인하였다.

4. $^{68}Ga^{3+}$의 용출 실험

50 mg의 $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자(50 μCi)를 1.5-ml 주사기형 용기에 담고 증류수 5 ml를 이용하여 충진제를 세척했다. 세척 후, 10 ml의 0.1 M HCl, 0.2 M citric acid 그리고 증류수

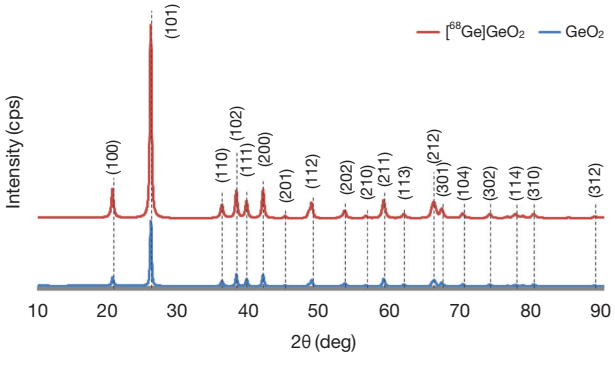

Fig. 2. XRD patterns of $^{68}GeO_2$ microstructure and hexagonal GeO_2.

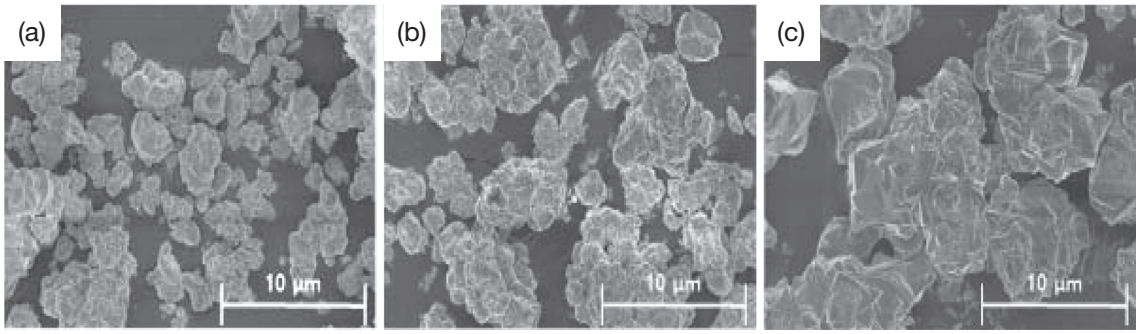

Fig. 3. SEM images about morphological changes of GeO_2 microstructure as a function of $GeCl_4$ solution/D.W atios. (a) $GeCl_4$ solution : D.W = 2 : 1, (b) $GeCl_4$ solution : D.W = 1 : 1, (c) $GeCl_4$ solution : D.W = 1 : 2.

를 이용하여 $^{68}Ga^{3+}$를 용출하고 용출액을 1 ml씩 따로 받아 $^{68}Ga^{3+}$의 방사능 세기를 선량계를 이용하여 측정하였다.

결 과

본 연구에서 용매의 조성을 변화시켜 세 가지 타입의 GeO_2 마이크로 입자(sample 1, sample 2 그리고 sample 3)를 합성할 수 있었다(Table 1). 세 가지 타입의 GeO_2 마이크로 입자의 입자 형태학적인 분석을 위하여 SEM을 측정하였고, Fig. 3에서의 이미지와 같은 결과를 얻을 수 있었다.

Sample 1 (Fig. 3a)은 2~3 μm의 직경을 갖는 마이크로 입자이고 입자 표면이 매끄럽지 못한 것을 확인할 수 있었다. Sample 2 (Fig. 3b)의 경우, 약 5~10 μm의 직경을 갖고, sample 1, 2에서 공통적으로 입자 표면에 충분히 성장하지 못한 결정을 관찰할 수 있었다. 반면, sample 3 (Fig. 3c)은 입자 직경이 비교적 컸고, sample 1과 2보다 매끄럽고 균일한 입자 표면을 갖는 것을 확인할 수 있었다. 세 가지 타입의 마이크로 입자를 대상으로 증류수, 0.2 N HCl 그리고 ethanol에 대한 용매 안정도 실험을 진행한 결과(Fig. 1), 증류수의 첨가량이 2.5 ml였던 sample 1과 5 ml였던 sample 2가 세 가지 용매에 대한 안정도가 모두 낮은 것으로 확인되었다. 특히, sample 1은 증류수에서 낮은 안정도를 보였고 sample 2는 에탄올에서 가장 낮은 안정도를 보여 컬럼의 충진제로 부적합하다는 것을 알 수 있었다. 반면 10 ml의 증류수를 첨가하여 합성한 sample 3의 경우는 세 가지 용출용매에 대하여 상당히 안정한 것을 확인하였다. 용출용매에 대한 안정성이 높은 sample 3의 합성법을 이용하여 $^{68}GeO_2$를 합성하였고, $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자의 결정구조를 분석하기 위하여 GeO_2 마이크로 입자와 비교하여 XRD를 측정한 결과, Fig. 2에서 보여지는 것 같이 21°, 26°, 36°, 38°, 40° 그리고 42°에서 (100), (101), (110), (102), (111) 그리고 (200)의 결정구조를 확인하여, 높은 정확도로 육방정계 GeO_2의 XRD 패턴

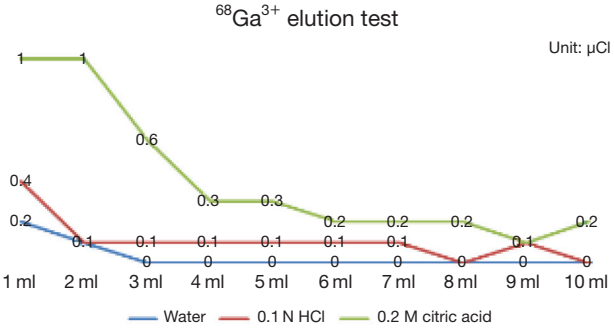

Fig. 4. Radioactivity of $^{68}Ga^{3+}$ eluate with water, 0.1 N HCl and 0.2 M citric acid.

과 일치하는 것을 확인할 수 있었다. $^{68}Ga^{3+}$의 거동을 확인하기 위하여 $^{68}Ga^{3+}$의 용출 실험을 진행하였고, 세 가지 용매가 공통적으로 1~2 ml 사이에서 방사능량이 최대치였다. 특히, 0.2 M citric acid을 이용한 용출 실험에서 비교적 높은 1 μCi의 방사능량이 측정되었다(Fig. 4).

고 찰

용매의 조성을 변화시켜 세 가지 타입의 GeO_2 마이크로 입자, sample 1, sample 2 그리고 sample 3을 합성하였지만, sample 1과 sample 2의 경우는 용출용매에 대한 안정도 실험에서 용매에 녹아 나오는 것을 확인할 수 있었다. Fig. 3의 SEM 이미지와 대조해 보았을 때, sample 1과 sample 2의 입자 표면이 sample 3과 비교해 결정성이 낮은 것을 확인할 수 있다. 또한, 입자 표면 주변에 충분히 성장하지 못한 결정들이 관찰되는 것을 보아 합성 시 첨가된 증류수의 양이 가수-축합 반응이 일어나기에 충분하지 못했다고 생각할 수 있다. 반면 sample 3은 용출용매에 대한 안정도가 높았고 SEM 이미지를 확인했을 때 결정성이 높은 것을 확인할 수 있었다. 이러한 이유로 $^{68}GeO_2$를 합성할 때, sample 3의 합

성법을 이용하였고 합성 후 XRD를 측정을 통하여 $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자가 육방정계의 GeO_2 마이크로 입자의 결정구조와 일치하는 것을 확인하였고, ^{68}Ge이 안정적으로 O와 공유결합을 형성하여 정상적으로 GeO_2 마이크로 입자의 결정구조에 포함된 것으로 사료된다. $^{68}Ga^{3+}$의 용출 실험에서는 0.2 M citric acid에서 약 1 μCi로 세 가지 용출용매 중 가장 많은 방사능량이 측정되었지만 충진된 $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자의 방사능량과 비교하였을 때 용출된 양이 매우 적었다. 그 이유는 마이크로 입자의 구조 내부에 위치한 ^{68}Ga이 구조 밖으로 빠져나오지 못하는 것 때문이라 사료된다. 따라서 $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자 합성 시 입자 내의 ^{68}Ge의 분포를 입자 표면에 집중될 수 있게 합성법의 개선이 필요할 것이라 사료된다.

결 론

본 연구에서 직경이 약 10~15 μm의 GeO_2 마이크로 입자를 성공적으로 합성하였고 이를 토대로 ^{68}Ge를 결정구조에 포함하는 $^{68}GeO_2$ 마이크로 입자를 합성할 수 있었다. 이 입자를 충진시킨 컬럼에서 용출되는 $^{68}Ga^{3+}$의 방사능량은 기존의 $^{68}Ge/^{68}Ga$ generator에서 용출되는 양보다 적어 효과적인 충진제라 볼 수는 없지만(Frank. 2013), 기존의 방식이 아닌 새로운 형식의 generator용 컬럼 충진제를 합성하고 $^{68}Ga^{3+}$의 용출을 확인할 수 있었다. 또한 차후 연구에서 입자 내의 ^{68}Ge의 분포를 조절할 수 있다면 $^{68}Ga^{3+}$의 용출량을 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다.

사 사

이 연구는 한국연구재단의 원자력연구개발사업의 과제(2015M2A2A4A02043265, 2016M2C2A1937989)로부터 지원 받아 수행되었습니다.

참 고 문 헌

Frank R. 2013. $^{68}Ge/^{68}Ga$ generators and ^{68}Ga Radiopharmaceutical chemistry on their way into a new century. *J. Postgrad. Med.* **47**:18-25.

Javadi M, Yang Z and Veinot JGC. 2014. Surfactant-free synthesis of GeO_2 nanocrystals with controlled morphologies. *Chem. Commun.* **50**:6101-6104.

Li L, Seng KH, Feng CQ, Liu HK and Guo ZP. 2013. Synthesis of hollow GeO_2 nanostructures, transformation into GeOC, and lithium storage properties. *J. Mater. Chem. A.* **1**:7666-7672.

Murthy MK and Hill H. 1965. Studies in Germanium Oxide Systems: III, Solubility of Germania in Water. *J. Am. Ceram. Soc.* **48**:109-110.

Nakayama M, Haratake M, Ono M, Koiso T, Harada K, Nakayama H, Yahara S, Ohmomo Y and Arano Y. 2003. A new $^{68}Ge/^{68}Ga$ generator system using an organic polymer containing N-methylglucamine groups as adsorbent for ^{68}Ge. *Appl. Radiat. Isotopes.* **58**:9-14.

Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A and Boy C. 2011. ^{68}Ga-DOTATOC versus ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* **52**:1864-1870.

Sen K, Breeman WAP, and Wolterbeek HT. 2011. Choice of Inorganic Materials as $^{68}Ge/^{68}Ga$ Generator: An Intercomparison. *Ion Exchange Letters* **4**:32-43.

Velikyan I. 2015. ^{68}Ga-Based Radiopharmaceuticals: Production and Application Relationship. *Molecules* **20**:12913-12943.

Received: 9 September 2016
Revised: 31 October 2016
Revision accepted: 7 November 2016