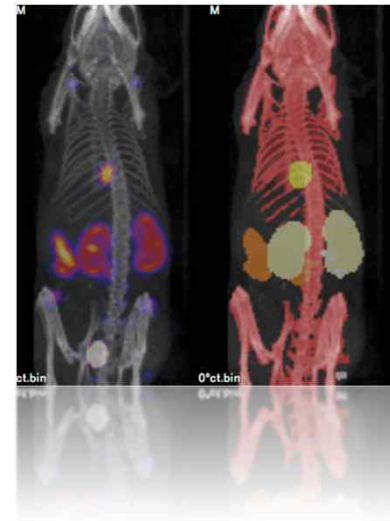


경기 권역 사이클로트론센터의 운영 현황과 향후 계획

Gyeonggi Regionall Cyclotron Research Center

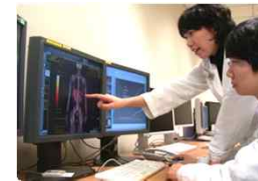


이 병 철

분당서울대학교병원 핵의학과

센터의 목표

- 지정학적으로 경기 남부 및 인천지역의 의료, 연구, 교육기관 등 지역 협력기관의 사이클로트론 연구소 설립
- 권역별 사이클로트론 연구소의 RT 연구 및 산업육성을 위한 유기적인 협력관계 구축
- 경기지역에 사이클로트론 생산 단반감기 동위원소를 공급할 수 있는 체계 구축남부
- 한국형 사이클로트론을 의료분야에 적극 활용하고 대국민홍보를 강화하여 RT 산업의 발전에 이바지



사이클로트론 센터의 주요사업



사이클로트론 센터의 주요사업 성과

경기·수도권 PET 센터

SNUH 서울대학교병원강남센터
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL HEALTHCARE SYSTEM GANGNAM CENTER

강릉아산병원
GangNeung Asan Hospital

아주대학교병원
Ajou University Hospital

인하대병원

- 안정된 사이클로트론 운행
- ^{18}F -FDG 공급
- ^{18}F -Flumazenil 공급
- ^{18}F -SNUBH-NM-333 임상연구



한국원자력의학원



한국원자력연구원
첨단방사선연구소
Korea Atomic Energy Research Institute
Advanced Radiation Technology Institute

- 사이클로트론 업그레이드
- C-11 생산 시스템 구축
- 산학연 공동연구 및 인력배출
- 한국형 사이클로트론 해외 교육

원자력의학원

경기 권역 사이클로트론 센터 (분당서울대학교병원)

- 나노PET/SPECT/CT 구축
- 신약개발의 분자영상 연구자문
- 나노분자프로브 합성 및 공급
- 맞춤형 전임상/임상 분자영상 분석 서비스

- 질병/표적 나노분자프로브 개발
- 분자영상 프로브 활용 신약 평가
- 공동연구 및 PK/PD 평가
- 인력 교육 및 훈련

경기·수도권 PET 협의체

GG-pMIC
See what happens in vivo

경기전임상분자영상지원센터
www.bioimaginglab.re.kr

신약개발 바이오이미징 융합기술센터

iCBigD³

Innovation through Bioimaging



세계 속의 경기도



SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

Seoul National University
Graduate School of Convergence Science

snuhMIC
Visualizing in vivo pharmacology

분당서울대학교병원
전임상·임상 분자영상센터
www.bioimaginglab.re.kr

경기·수도권 대학 및 연구기관

사이클로트론 센터의 History

Year	
2004	경기·수도권역 사이클로트론센터 구축사업 확정(11월 8일)
2006	사이클로트론센터 설계 완료, 관련기기 검토 및 확정 전문인력 확보(박사1, 보건직2)
2007	사이클로트론센터 기반시설 완공 (7월 20일) 사이클로트론 반입 및 설치(8월 7일) Hot Cells 설치 (8월 16일; 총 5대, Von Gahlen) F-18 빔 출력 시험 가동 KINS 방사성동위원소 생산허가(11월 26일) 사이클로트론 설치 완료 및 ^{18}F -FDG 시험생산 개시(12월 7일)
2008	제조업 허가 및 ^{18}F -FDG 제조품목허가(1월 7일) 분당서울대학교병원 경기 권역 사이클로트론센터 개소식(5월 8일) 분당서울대학교병원 ^{18}F -FDG 공급(6월 1일) 인하대학교병원 ^{18}F -FDG 판매(8월 22일) NanoSPECT/CT 설치(10월 1일) 분당구 보건소 방사성의약품 조제실제제 제조품목 신고(12월 16일)
2009	KOTRON-13 ion source 업그레이드 완료 (3월 23일) GE Tracerlab FX-FN 설치(4월 22일) F-18 target 업그레이드 완료(7월 14일) 서울대학교병원강남센터 ^{18}F -FDG 판매(8월 21일) RF coupler 업그레이드 완료(12월 3일) Carbon-11 생산장비 도입 및 시험 생산(12월 18일)

Year	
2010	GE Tracerlab FXC-pro 설치(5월 13일) 강릉아산병원/ 분당서울대학교병원에프디지주사액 판매(7월 12일)
2011	Carbon-11 생산 업그레이드 완료(1월 19일) 센터 확장 공사완료(2월 15일) NanoPET/CT 설치 (Mediso) 및 NanoSPECT/CT 이전 완료(2월 22일) 경기전임상분자영상지원센터 개소식(2월 25일) Hot cell room 내부 항온항습 시스템 설치(5월 18일) Carbon-11 생산장비 가동(7월 4일)
2012	Auto ^{18}F -NaF Module 개발(3월 6일) I-123 전용 Hot Cell 설치 및 닥트레이스123주사액 위탁 생산 계약(6월 20일; 삼영유니텍) 다트레이스123주사액 생산(12월 26일)
2013	산학협동운영 계약 완료(6월 30일; 삼영유니텍) Carbon-11 전용 hot cell 설치(8월 28일) F-18 표지용 자동합성장치 설치(10월 2일; AllinOne)
2014	GE Tracerlab FX-N pro 설치(6월 27일) 신약개발 바이오이미징 융합기술센터 구축
2015	C-11 전용 합성장치 설치(4월 24일; Synthra) 연구용 Hot Cell 설치(7월 31일; Comecer) F-18 전용 합성장치 설치(7월 31일; Explora One) GMP 시설 업그레이드 진행 중

센터의 비전과 세부조직

- 기술개발: 신규 진단 및 치료 방사성의약품 개발
- 분자영상기술 기반의 고효율 저비용의 신약개발 연구기반 구축
- BT/NT/RT 융합기술로서 새로운 신약개발/분자영상산업 창출

나노분자화학실 (Nano-Molecular Chemistry)

- 질병/표적 특이 나노분자 프로브와 방사성추적자의 개발 및 합성 제작
- 신약후보물질의 합성 및 표지



사이클로트론실 (Cyclotron)

- 약물표지와 분자프로브 합성에 필요한 동위원소 생산 및 QC/QA
- 사이클로트론 기술 개발
- 방사성추적자 개발 지원



전임상영상실 (Preclinical Imaging)

- 전임상 분자영상
- 영상 프로토콜 확립/QA
- 영상 QC/QA
- 질환동물모델 제작 및 관리



임상영상실 (Clinical Imaging)

- 임상 분자영상
- 영상 프로토콜 확립/QA
- 영상 QC/QA
- 피험자 모집 및 관리

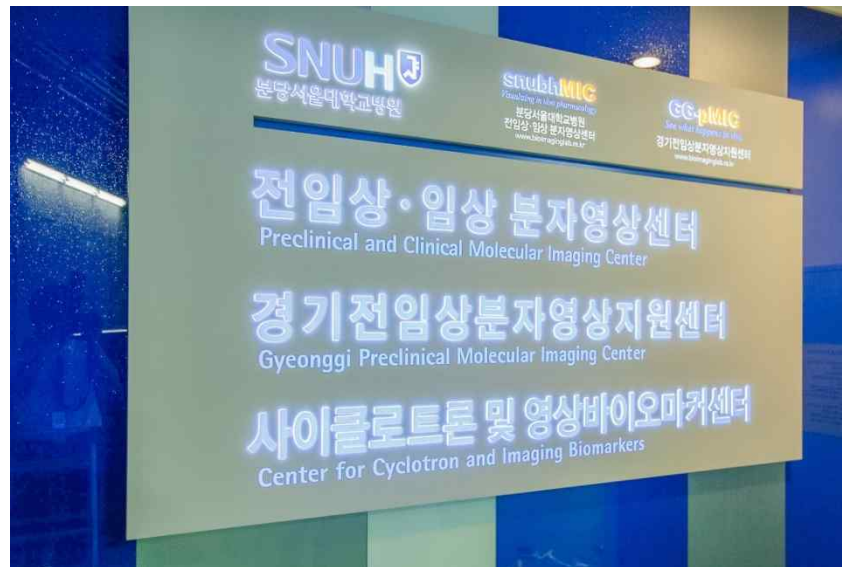


영상분석실 (Image Analysis)

- 영상 데이터의 중앙 리포지토리*
- 영상 분석 및 정량화
- 분석자료의 약리학적 해석
- 영상 분석/정량화 기술 개발 및 적용



센터의 전용공간 분당서울대학교병원 지하 3층(178 평)



사이클로트론실/조종실



나노분자화학연구실 / 분자영상 바이오마커 합성실



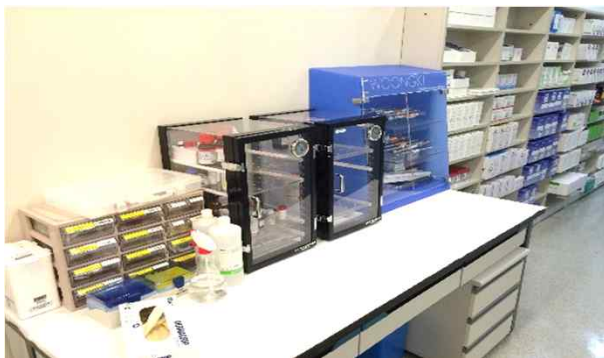
공동기기실



센터사무실 / 회의실



전임상·임상 분자영상연구실 / 의약품영상연구실



전임상 영상실 / 영상처리분석실



실험동물실 / 전임상실험준비실



전문인력: 박사급 3명; 석사급 4명; 기타 원급 6명

교육인력: 박사과정 2명; 석사과정 4명

시설 및 장비:

Radiochemistry lab

- Medical cyclotron (KOTRON-13)
- Hot cells: GMP aseptic production suite with 8 fully shielded hot cells and one automatic dispenser
- F-18 synthetic modules (n = 6): Fully automated nucleophilic fluorination by use of [^{18}F]fluoride
- C-11 synthetic modules (n = 2): Fully automated versatile synthesizer for easy and efficient production of C-11- labeled tracers
- HPLC systems (n = 4)
- LC/MS
- NMR
- Radio-TLC scanners
- Gamma counters
- Beta-Counter



Preclinical and clinical imaging lab

- NanoSPECT/CT system (small animal)
- NanoPET/CT system (small animal)
- PET/CT systems (human)
- SPECT systems (human)
- Optical Imaging system
- Beta-microprobe system
- In vivo microdialysis system
- Autoradiography system

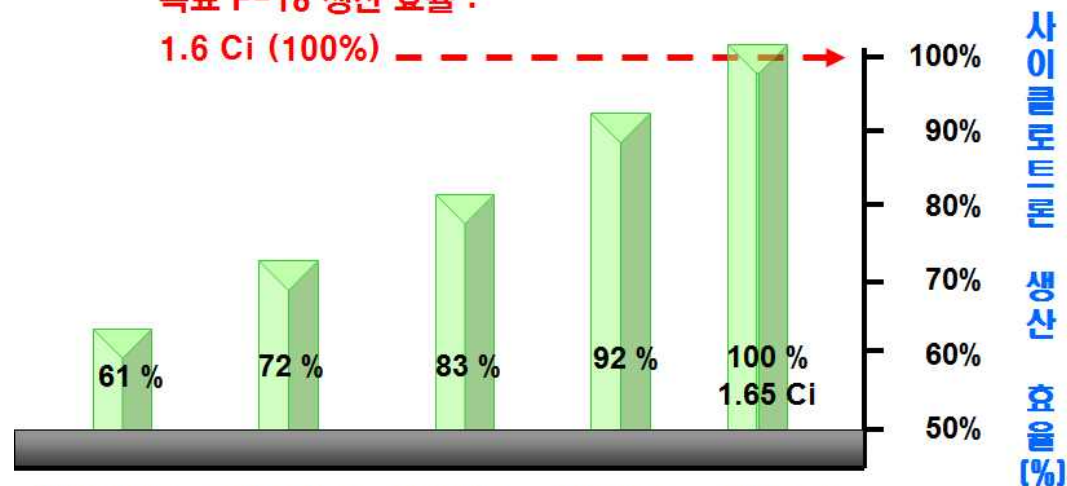
Animal lab

- Lab animal facilities
- Animal model production
- Animal care and monitoring systems

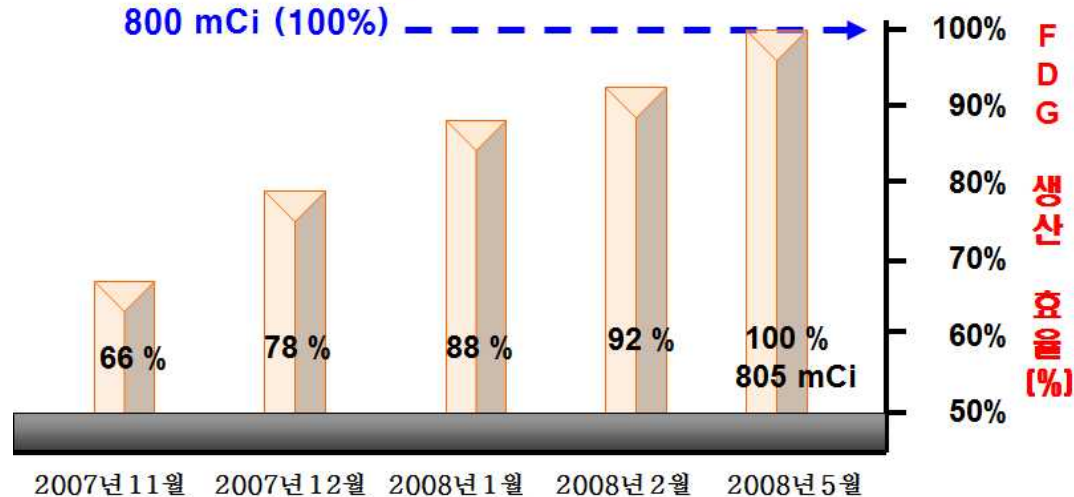


사이클로트론 초기 성능 결과

목표 F-18 생산 효율 :
1.6 Ci (100%)



목표 FDG 생산 효율 :
800 mCi (100%)



사이클로트론 업그레이드



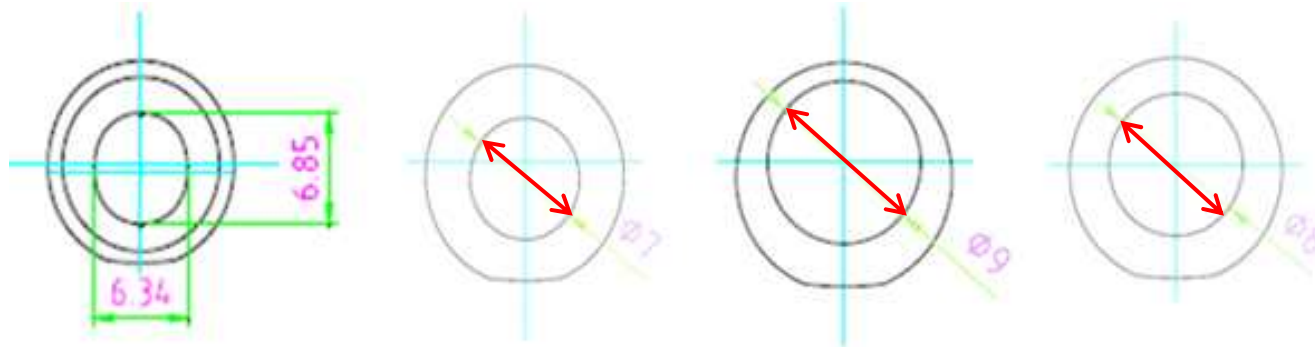
1 Ion source 업그레이드

2 F-18 target 업그레이드

3 C-11 생산시스템 도입

1 Ion source 업그레이드

Chimney internal diameter

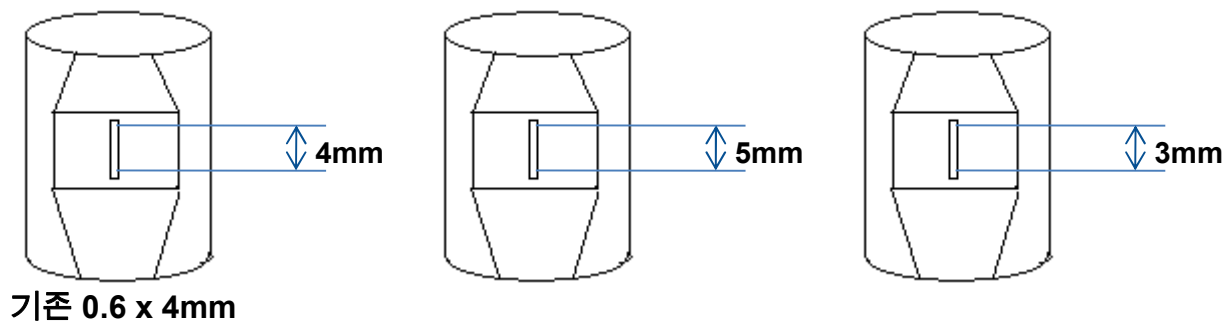


Condition	RF = 60% , Gas = 5 sccm , ARC = 1.2 A						
Chimney (Internal diameter)	6.3	6.5	6.8	7.0	7.5	8.0	9.0
Beam Current (uA)	38	40	42	42	45	50	49



1 Ion source 업그레이드

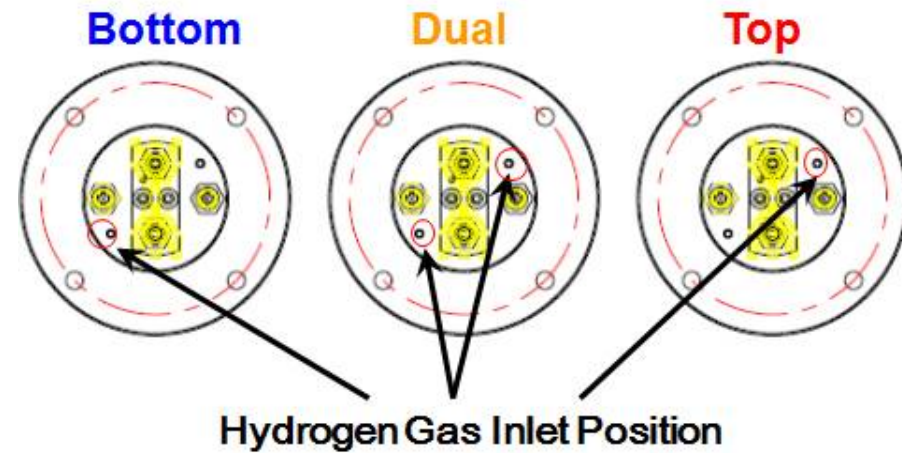
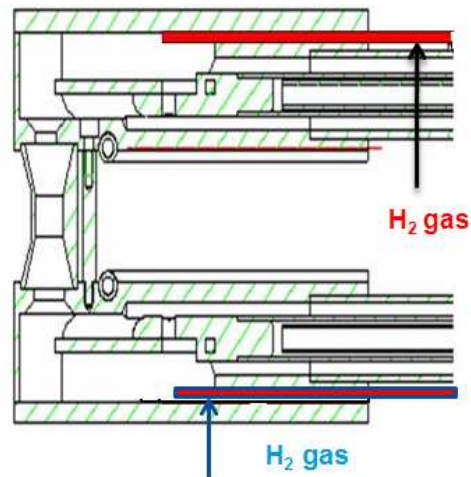
Chimney slit length



Condition	RF = 60% , Gas = 5 sccm , ARC = 1.2 A		
Chimney (Slit Length)	4	5	3
Beam Current (uA)	40	40	35

1 Ion source 업그레이드

Position of Hydrogen gas input

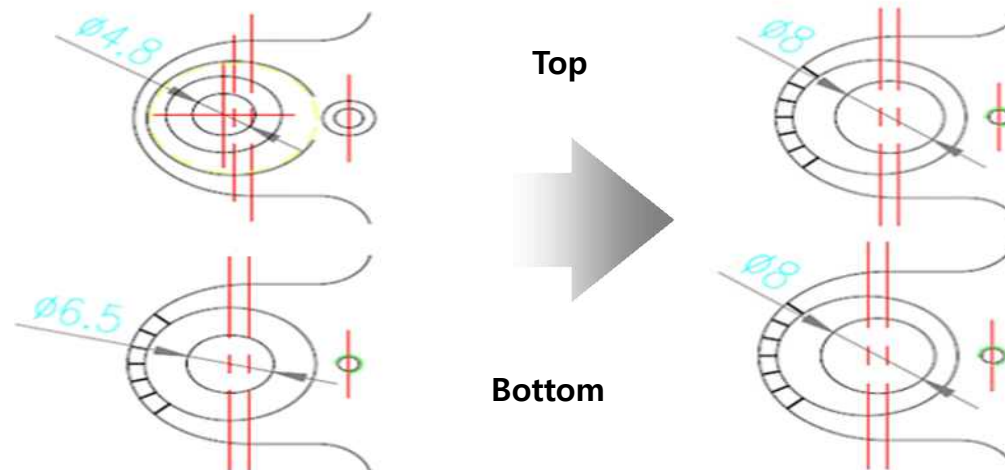


Condition	RF = 80% , Gas = 6 sccm , ARC = 2.2 A		
Gas Inlet	bottom	top	dual
Beam Current Max. (uA)	88	91	90

Increasing of the life-time of cathode

1 Ion source 업그레이드

Arc hole size

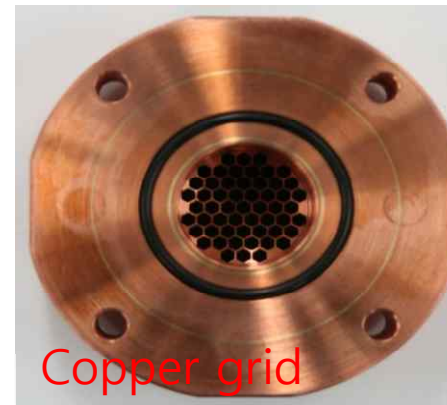


Improvement of plasma stability

2 F-18 target 업그레이드



Aluminum grid



Copper grid



Ti target



Nb target

앞 & 뒤 foil 교체 형

앞 foil 교체 형

Advanced focusing of beam on the grid (83% → 92%) & heat resistance

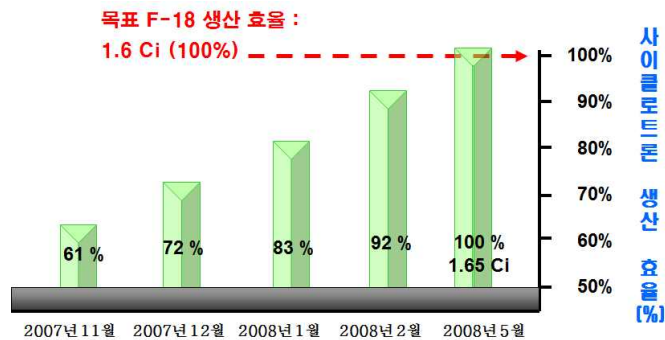
1 Ion source 업그레이드 결과

2 F-18 target 업그레이드 결과

Maximum of ^{18}F production



3.6 ± 0.11 Ci (with 70 μA , for 90 min)



3 C-11 생산시스템 도입

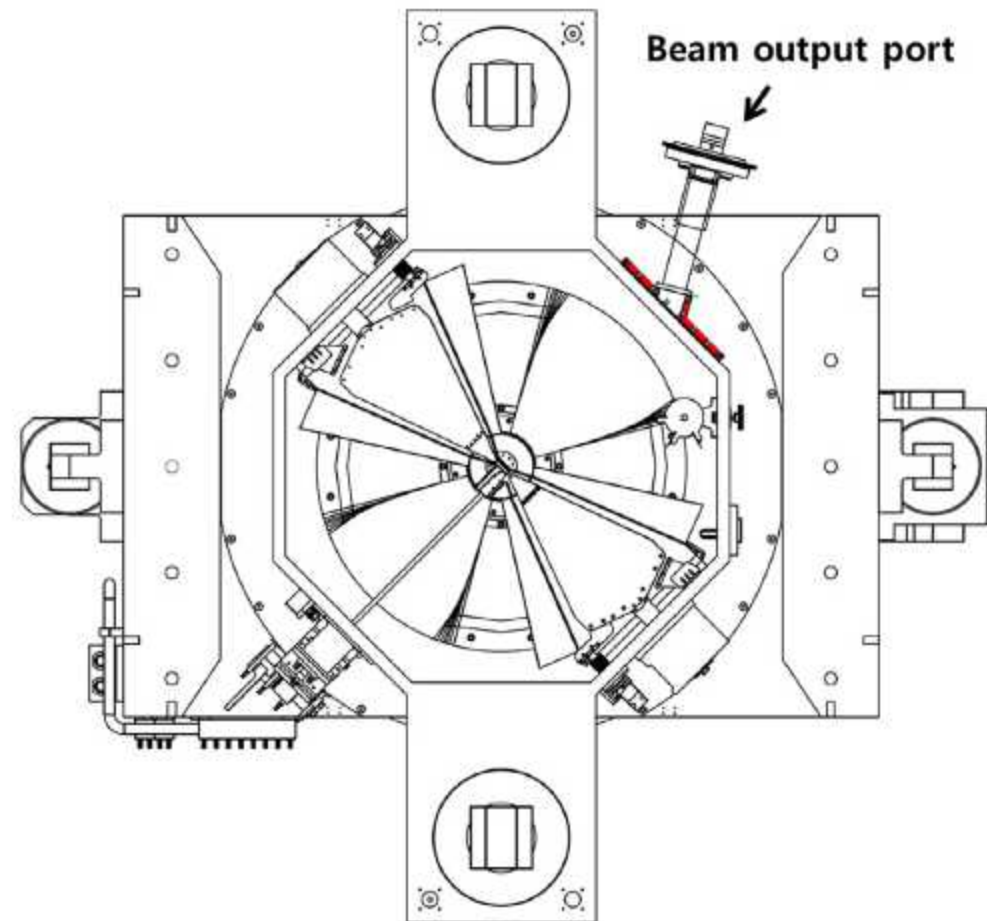
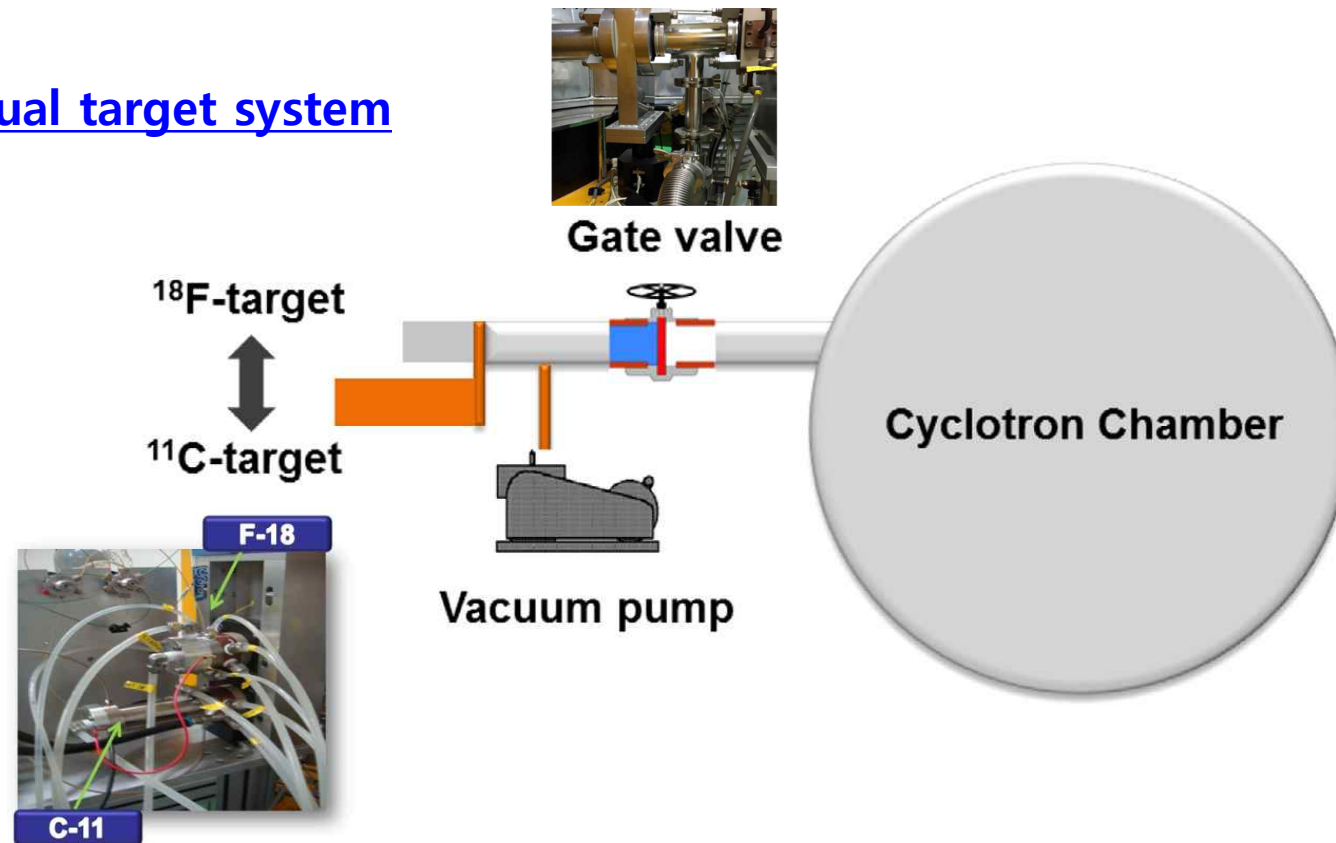


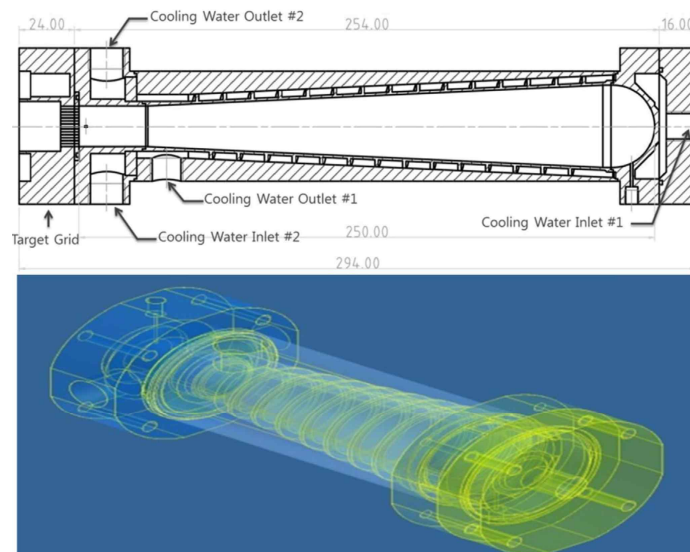
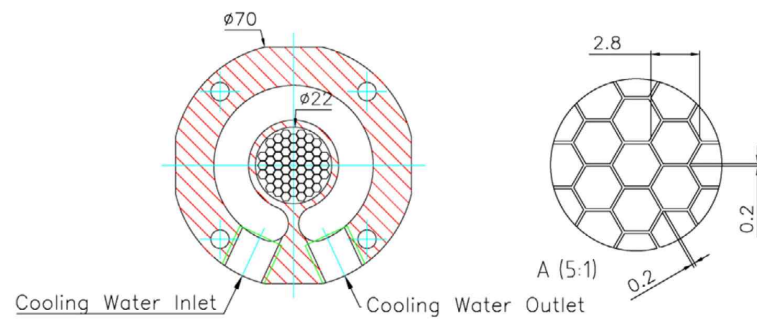
Fig. 1. Schematic of KOTRON-13.

3 C-11 생산시스템 도입

Dual target system



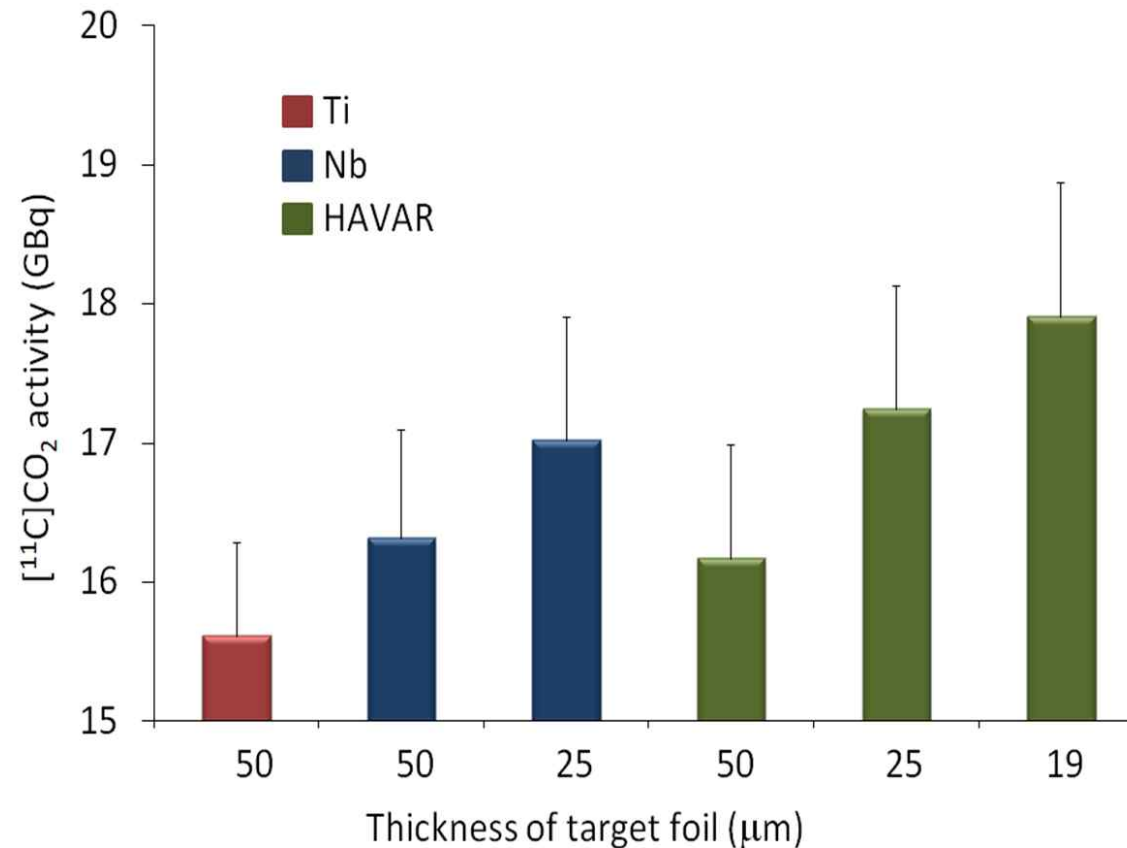
3 C-11 생산시스템 도입



Tailor-made carbon-11 gas target

3 C-11 생산시스템 도입

Material & thickness of the target foil

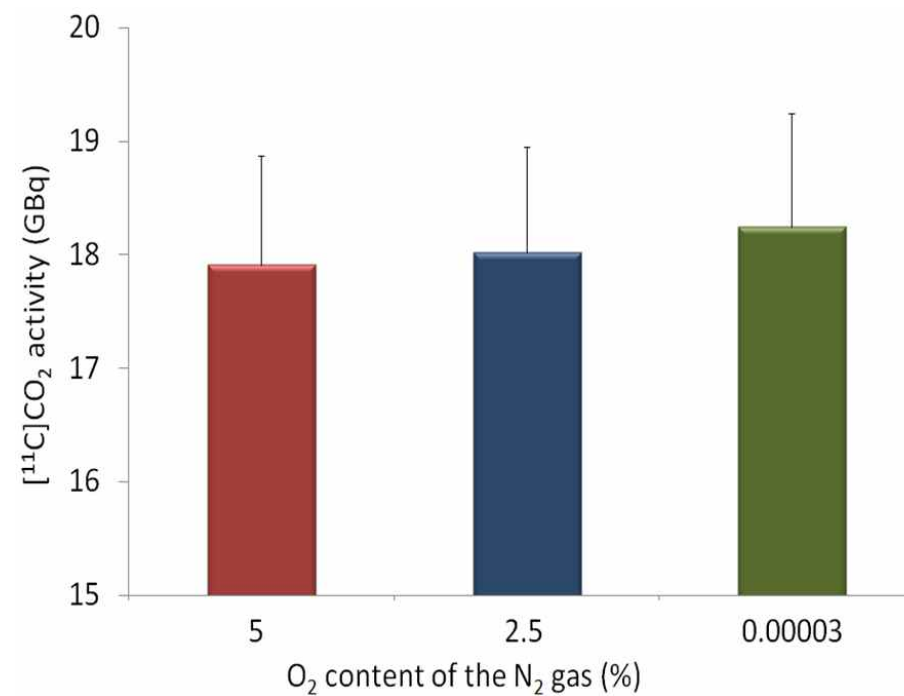


Havar = Ni + Cu + Mn

EOB/10 min (mCi) = the radioactivity of ¹¹C-CO₂ after 10 min irradiation

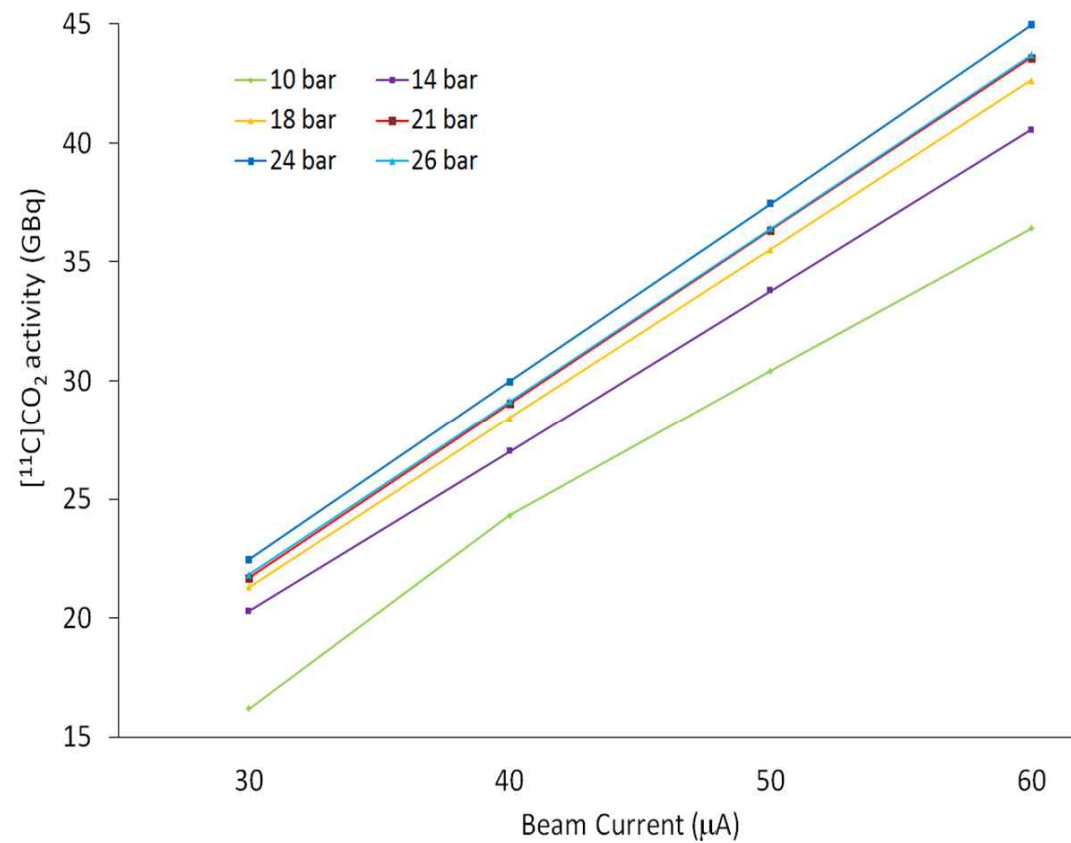
3 C-11 생산시스템 도입

Oxygen content of N₂ gas



3 C-11 생산시스템 도입

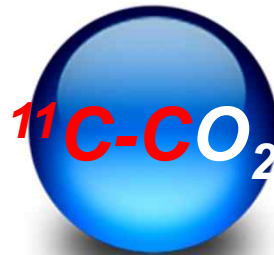
Pressure of gas in the target



3

C-11 생산시스템 도입

Maximum of $^{11}\text{C}\text{-CO}_2$ production



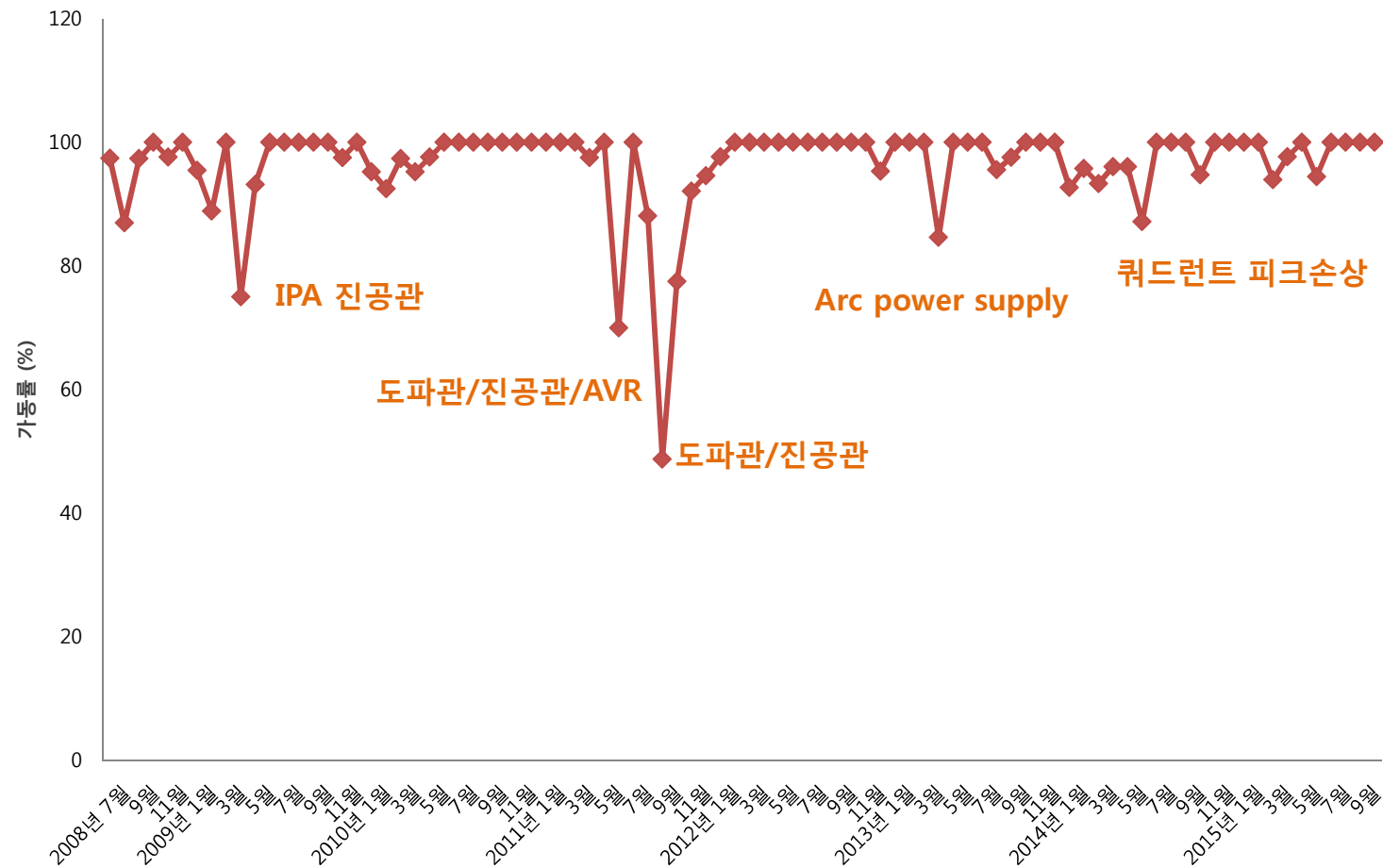
2.4 ± 0.04 Ci (with 70 μA , for 30 min)

^{11}C -labeled radiopharmaceuticals

^{11}C -Acetate:	210 mCi
^{11}C -Methionine:	430 mCi
^{11}C -PIB:	130 mCi (7.9 Ci/ μmol)
^{11}C -DASB:	120 mCi (8.9 Ci/ μmol)
^{11}C -Clozapine:	120 mCi (6.5 Ci/ μmol)
^{11}C -PBR28:	120 mCi (9.7 Ci/ μmol)

Used automated module is TRACERlab FXc pro (GE healthcare)

**분당서울대학교병원 사이클로트론 7년 가동률
(2008.7~2015.9)**



7년 평균 가동률 96.5%

분당서울대학교병원 사이클로트론 성능 비교

Model	KOTRON-13	GE PETtrace	IBA 18/9 Cyclotron	SIMENCE Eclipse HP
Energy [Mev]	12.5	16.5	18	11
¹⁸ F- [mCi/Hr]	2,200~2,300	5,000	8,000	2,500
Average Beam Current	Proton: 60 μ A	Proton: 80 μ A	Proton: >100 μ A	Proton: 60 μ A
Target	F-18 C-11	F-18, C-11 N-13, O-15	F-18, C-11 N-13, O-15	F-18, C-11 N-13, O-15

Journal of the Korean Physical Society, Vol. 57, No. 6, December 2010, pp. 1376~1380

Intensification of the KOTRON-13 Cyclotron by Optimizing the Ion Source

Byung Chul LEE,* Hong Jin LEE, Jun Hyung PARK, Byung Seok MOON and Sang Eun KIM

*Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seongnam 463-707*

Byung Chul LEE* and Byung Seok MOON

Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Medical Research Center, Seoul 110-744

Won Kyeong LEE, Kyung Il JUNG and Sung Ki CHAE

Institute of Enterprise Attachment, Samyoung Unitech, Seoul 137-891

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 356-357 (2015) 1-7



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nimb



Seoul 139-706

Development of additive [^{11}C]CO₂ target system in the KOTRON-13 cyclotron and its application for [^{11}C]radiopharmaceutical production

Byung Seok Moon^{a,1}, Hong Jin Lee^{a,1}, Won Kyung Lee^b, Min Goo Hur^c, Seung Dae Yang^c,
Byung Chul Lee^{a,d,*}, Sang Eun Kim^{a,d,e}



^aDepartment of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam 463-707, Republic of Korea

^bTechnical Support Team, Ducheombio, Seoul 121-844, Republic of Korea

^cRadiation Instrumentation Research Division, Korea Atomic Energy Research Institute, Jeongseup 580-185, Republic of Korea

^dCenter for Nanomolecular Imaging and Innovative Drug Development, Advanced Institutes of Convergence Technology, Suwon 443-270, Republic of Korea

^eSmart Humanity Convergence Center, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul 443-270, Republic of Korea

SCI 논문 2편
국내학회발표: 6편
국외학회발표: 5편

해외의학자 연수프로그램

Tran Ba Phuoc (2010.7.12. ~ 2011.7.05)

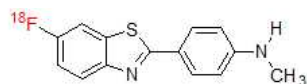
소속: Cho Ray Hospital, 핵의학과, 베트남

Jakanova Marita (2012.7.16. ~ 2012.8.10)

Ilin Yuriy (2012.9.3. ~ 2012. 9.28)

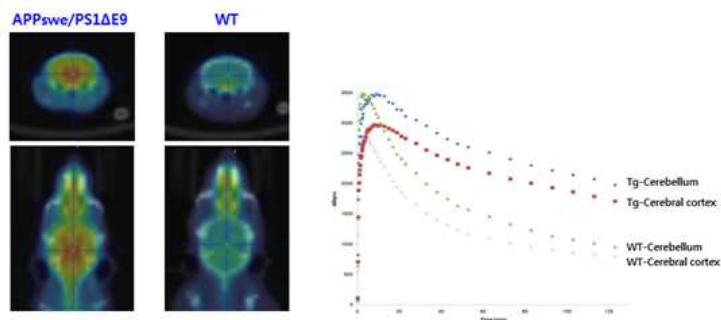
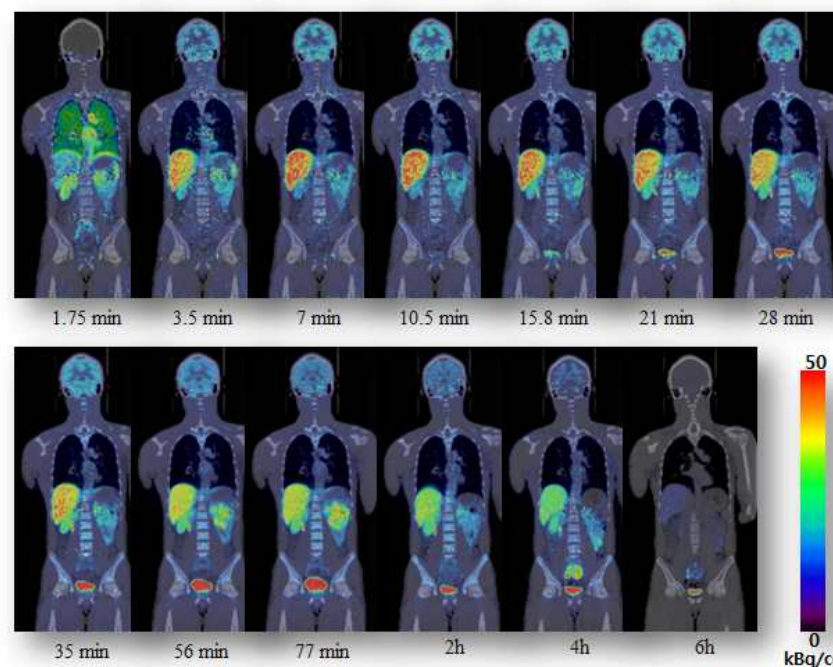
소속: National Medical Holdings, 핵의학과, 카자흐스탄

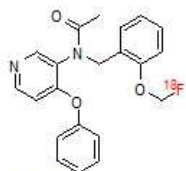


A β plaque imaging radiotracer (^{18}F -SNUBH-NM-333)

High affinity for beta-amyloid plaques

Compound	K_i (nM)	Reference
BAY 94-9172 (Florbetaben)	2.22 ± 0.54^a	Kung et al., 2010
AV-45 (Florbetapir)	2.87 ± 0.17^a	Kung et al., 2010
GE-067 (Flutemetamol)	0.74 ± 0.38^a	Kung et al., 2010
PIB	0.87 ± 0.18^a	Kung et al., 2010
PIB	1.59 ± 0.72^b	-
SNUBH-NM-333	0.20 ± 0.31^b	-

^a versus [^{18}F]AV-45; ^b versus [^3H]PIBmicroPET in APPswe/PS1 ΔE9 transgenic mice ^{18}F -SNUBH-NM-333 whole-body PK images

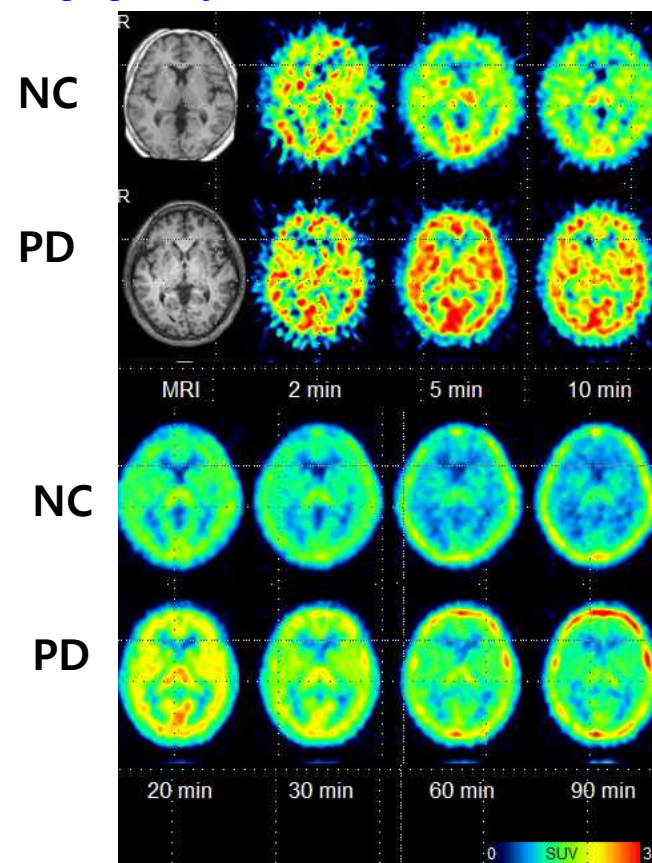
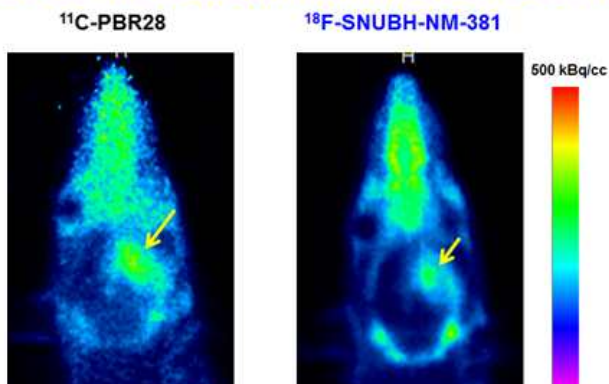
Neuroinflammation imaging radiotracer (^{18}F -SNUBH-NM-381)Clinical PET imaging study of ^{18}F -SNUBH-NM-381 in PD patients

High affinity for TSPO protein

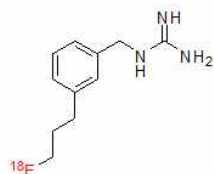
Compound	IC ₅₀ (nM) ^a	LogD _{7.4}
PBR28	8.07 ± 1.40	3.01 ± 0.01
SNUBH-NM-381	8.28 ± 1.79	2.85 ± 0.02

^a versus [^3H]PK11195 using membrane of human leucocyte

microPET in neuroinflammation rat models

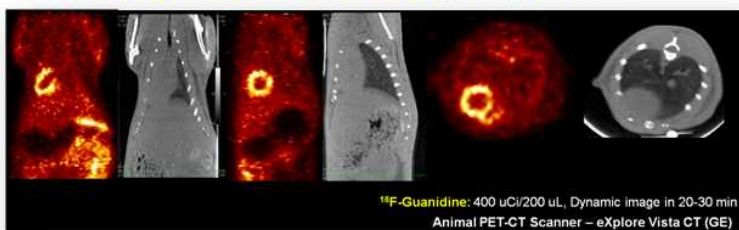


Noradrenergic system imaging radiotracer (^{18}F -SNUBH-NM-325)



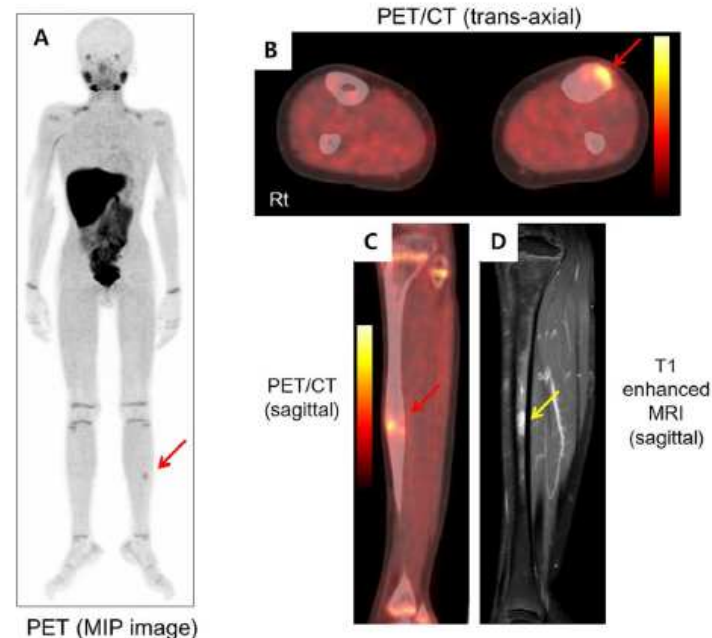
Time	Tissue (%ID/g \pm SD)					
	Blood	Lung	Adrenal gland	Spleen	Liver	Heart
60 min	0.08 \pm 0.00	0.95 \pm 0.13	2.36 \pm 0.21	0.41 \pm 0.03	0.15 \pm 0.00	1.71 \pm 0.3
180 min	0.05 \pm 0.00	0.26 \pm 0.04	1.19 \pm 0.04	0.20 \pm 0.01	0.07 \pm 0.00	0.49 \pm 0.0

preclinical microPET/CT images in rat

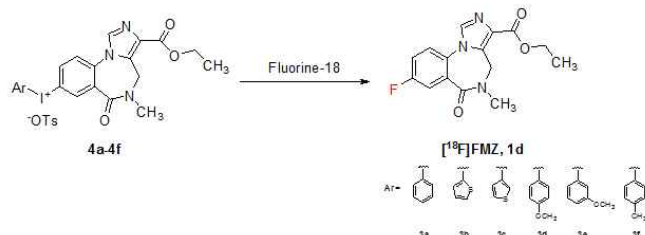


Clinical microPET/CT images of ^{18}F -SNUBH-NM-325 in a neuroblastoma patient (Male, 14 yrs)

Fig2



Central benzodiazepine receptor imaging radiotracer (^{18}F -flumazenil)



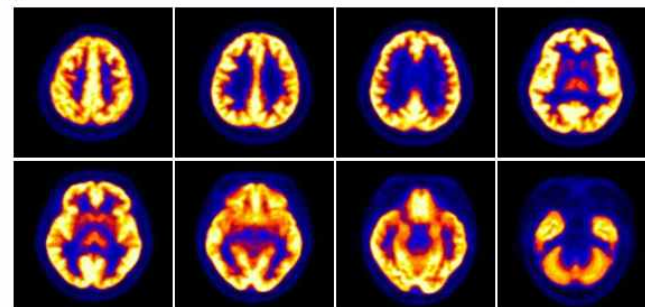
Radiochemical yield^a

	the reported data	SNUBH's data
Hand made method	5-20% (decay-corrected)	70% (decay-corrected)
Automated production	<1 % (no-decay-corrected)	45-50% (no-decay-corrected) ^b

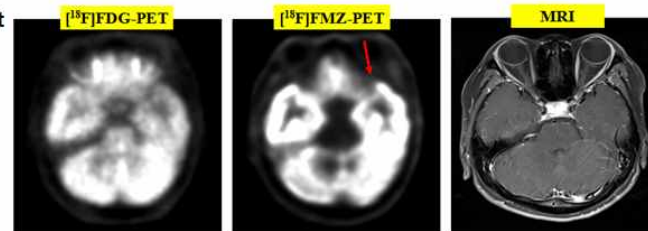
^aRadiochemical yield (RCY) were measured by HPLC collection and $[^{18}\text{F}]$ flumazenil's specific activities were 20 – 25 Ci/ μmol ; ^bExperiment number >300

$[^{18}\text{F}]$ Flumazenil-PET image in healthy & epilepsy subjects

Healthy volunteer

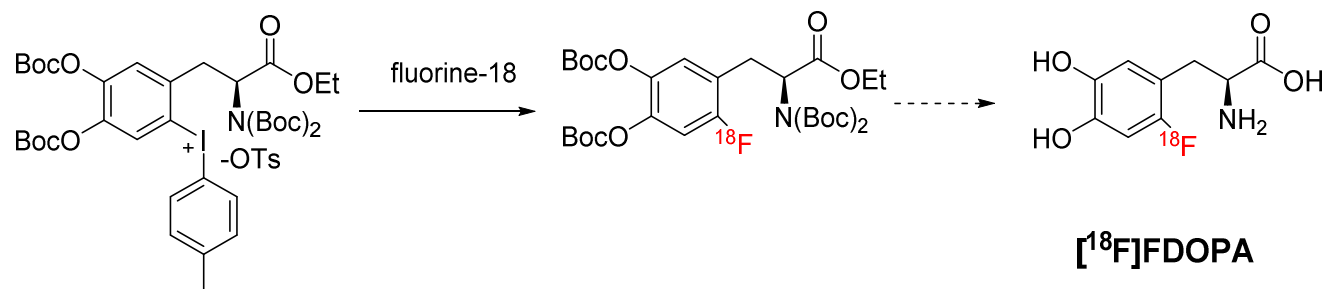


Epilepsy patient



Epilepsy subject: $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET, Injection dose: 10 mCi, Post injected 60-80 min
Epilepsy subject: $[^{18}\text{F}]$ FMZ-PET, Injection dose: 5.0 mCi, Post injected 30-50 min

Dopamine receptors imaging probe

[¹⁸F]FDOPAPreliminary results for F-18 labeling

- Radiochemical yield for 1st step: 4.3%
- 1st Labeling time: 10 min

센터의 향후 계획

- 한국형 사이클로트론의 안정적인 운영 및 유지보수 기술 구축
 - 타 권역별 사이클로트론센터와의 교류 및 유지보수 협력 강화
 - 사건발생시 공동 대응방안 및 대비 시스템 구축
- 사이클로트론 기술 기반 RT 연구 및 경기지역 연구기관과의 유기적인 협력관계 구축
 - 멀티 타겟 시스템 구축/사이클로트론 업그레이드
 - 사이클로트론 기반 신규 방사성동위원소 생산연구(N-13, O-15, Ga-68, Tc-99m)
 - 방사화학기반 분자영상 공동연구
- 한국형 사이클로트론을 의료분야에 적극 활용하고 대국민홍보를 강화하여 국내 RT 산업의 발전에 이바지
 - 새로운 방사성의약품 개발
 - 제약기업 및 관련연구기관과의 신약후보물질 평가 기술 개발
 - 사이클로트론 관련인력양성 및 교육 훈련

Thank you for your attention



snuhMIC
Visualizing in vivo pharmacology

분당서울대학교병원
전임상·임상 분자영상센터
www.bioimaginglab.re.kr

신약개발 바이오이미징 융합기술센터

iCBigD³



Innovation through Bioimaging