

【綜 說】

## 放射性藥品の 製藥工業的製法

羅 雲 龍

서울大學校 藥學大學

### Pharmaceutical Manufacture of Radiopharmaceuticals

Woon Lyong Lah

#### 緒 論

放射性藥品이란 疾病의 診斷 및 治療를 위하여 사용되는 放射性核種을 함유하고 있는 藥劑이다. 放射性核種의 大規模生産은 1946년에 美國의 Oak Ridge National Laboratory에서 처음 시작되었다. 그러나 初期에는 이들 放射性藥品の 製造, 取扱 및 檢定에 있어서 많은 새로운 問題에 봉착하였으며 이것들은 “bulk chemicals”로서 供給되어 使用者들로 하여금 鑑識檢定 그리고 더 나아가서는 精製까지 하게 하였다. 人體에서의 放射性同位元素使用에 관심을 갖은 臨床醫들은 그들 自身이 放射性同位元素를 放射性藥品으로 만들어야만 하였다. 이런 藥品들에 대한 需要가 늘어감에 따라 製藥會社들은 放射性核種을 適當한 化學的 處理過程을 거쳐 放射性藥品으로 만드는 製藥工業的 製造에 착수하였다. 그후 이들 製品의 純度規定에 관한 標準이 設定되었으며 점진적으로 大規模製造法이 開發되었다. 多量의 高純度放射性藥품을 製造하고 製品에 대한 品質을 管理하는 技術은, 그 操業의 대부분이 一般製藥工業의 그것과 비슷한 水準에까지 現在發展되고 있다. 放射性藥품을 製造하고 있는 機關의 數는 급속히 늘고 있으며 어떤 것들은 商業的인 製藥會社이고 또 어떤 것들은 政府管理下의 機關들이다. (Table I).

放射性藥品の 製藥工業的製法은 다음과 같은 categories로 分類된다.

- (1) 原子爐 또는 Cyclotron에 의한 製法
- (2) 化學的合成法
- (3) 同位體交換反應法
- (4) 生合成法
- (5) 放射性核種發生器에 의한 製法

College of Pharmacy, Seoul National University

**Table I**—Some Large-Scale Manufacturers of Radiopharmaceuticals<sup>1)</sup>


---

|  |
|--|
| Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA  |
| E.R. Squibb and Sons, Inc., New Brunswick, New Jersey, USA   |
| Mallinckrodt Nuclear, Mallinckrodt Chemical Works, St. Louis, Missouri 63160, USA                                    |
| Schwarz/Mann, Div. of Becton, Dickinson, and Co., Orangeburg, New York 10962, USA                                    |
| The Radiochemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England   |
| Commissariat a l'Énergie Atomique, Dept. des Radioelements, B.P. No.2, 91, Gif-sur- Yv-<br>ette, Paris, France       |
| Bhabha Atomic Research Centre, Trombay, Bombay-85, India   |
| Atomic Energy Research Laboratory, Seoul, Korea  |
| Dainabot Radioisotope Lab., Ltd., 2-7 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku, Tokyo, Japan                                       |
| N.V. Phillips Duphar Cyclotron and Isotope Laboratories, Petten, The Netherlands                                     |
| Medimpex Hungarian Trading Company for Pharmaceutical Products, Budapest, Hungary                                    |
| Isocommerz GmbH/Kontor Berlin DDR-115 Berlin-Buch, Lindenberger  |
| Farbwerke Hoechst AG, Verkauf, Arzneimittel; 6230, Frankfurt(M) 80, West Germany                                     |
| Isotope Service, Aktiebolaget, Atomenergi, Studsuikfaek, Sweden  |
| New England Nuclear, 575 Albany Street, Boston, Massachusetts, 02118, USA  |
| Union Carbide International Co., 270 Park Avenue, New York 10017, USA  |
| Technabexport Moskva G 200 SSSR Moskva   |
| Ames Company, Division of Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Indiana, USA  |
| Atomic Energy of Canada, Ltd., Commercial Products P.O. Box 6300, Postal Station J.<br>Canada K2A3W3                 |
| Daiichi Radioisotope Laboratories, Ltd., Daiichi Seiyaku Bld. No.1, 3-Chome, Edobashi,<br>Nihonbashi, Chuo-Ku, Tokyo |
| Australian Atomic Energy Commission, Research Establishment, Lucas Heights, Australia                                |
| Charles E. Frost and Co., P.O. Box 247, Montreal 3, Quebec, Canada   |
| Medi-Physics, 5855 Christie Avenue, Emeryville, California 94608, USA  |
| General Electric, Pleasanton, California 94566, USA  |

---

### 原子爐 또는 Cyclotron에 의한 製法

診斷 및 治療의 利用에 있어서 간단한 化學形(보통 無機化合物)으로 사용되는 放射性核種(一  
次的醫學用同位元素)들은 原子爐 또는 cyclotron에서 적당한 標的物質을 照射한 다음 化學的  
處理過程을 거쳐 製造한다.<sup>2-5)</sup>

原子爐에서 利用되는 代表的인 核反應들은 Table II와 같으며 cyclotron에 의해서 製造되  
는 主要한 核種들은 Table III . 같다.

Table II—Representative Nuclear Reactions<sup>6)</sup>

| Reaction  | Target                       | Reference |
|---|------------------------------|-----------|
| ${}_{20}^{46}\text{Ca}(n, \gamma) {}_{20}^{47}\text{Ca}$  | ${}^{46}\text{CaCO}_3$       | 7)        |
| ${}_{79}^{197}\text{Au}(n, \gamma) {}_{79}^{198}\text{Au}$  | Au                           | 8)        |
| ${}_{16}^{32}\text{S}(n, p) {}_{15}^{32}\text{P}$   | S                            | 9)        |
| ${}_{30}^{67}\text{Zn}(n, p) {}_{29}^{67}\text{Cu}$   | ${}^{67}\text{ZnO}$          | 10)       |
| ${}_{13}^{27}\text{Al}(n, \alpha) {}_{11}^{24}\text{Na}$  | Al                           | 9)        |
| ${}_{17}^{36}\text{Cl}(n, \alpha) {}_{15}^{33}\text{P}$   | $\text{K}^{36}\text{Cl}$     | 11)       |
| ${}_{25}^{55}\text{Mn}(p, n) {}_{26}^{55}\text{Fe}$   | Mn                           | 12)       |
| ${}_{32}^{74}\text{Ge}(p, n) {}_{33}^{74}\text{As}$   | Ge                           | 13)       |
| ${}_{38}^{87}\text{Sr}(p, n) {}_{39}^{87}\text{Y} \xrightarrow{\text{decay } 87m} {}_{38}^{87}\text{Sr}$  | ${}^{87}\text{SrCO}_3$       | 14)       |
| ${}_{30}^{68}\text{Zn}(p, 2n) {}_{31}^{67}\text{Ga}$  | Zn                           | 15)       |
| ${}_{31}^{69}\text{Ga}(p, 2n) {}_{32}^{68}\text{Ge}$  | $\text{Ga}_2\text{O}_3$      | 16)       |
| ${}_{12}^{24}\text{Mg}(p, 3n) {}_{13}^{22}\text{Al} \xrightarrow{\text{decay } 22} {}_{11}^{22}\text{Na}$ | Mg                           | 17)       |
| ${}_{27}^{59}\text{Co}(p, 3n) {}_{28}^{57}\text{Ni}$  | Co                           | 18)       |
| ${}_{3}^{10}\text{B}(d, n) {}_{6}^{11}\text{C}$   | $\text{B}_2\text{O}_3$       | 19)       |
| ${}_{8}^{16}\text{O}(t, n) {}_{9}^{18}\text{F}$   | ${}^6\text{Li}_2\text{CO}_3$ | 20)       |
| ${}_{24}^{50}\text{Cr}(\alpha, 2n) {}_{26}^{52}\text{Fe}$   | Cr                           | 21)       |
| ${}_{51}^{121}\text{Sb}(\alpha, 2n) {}_{53}^{123}\text{I}$  | Sb                           | 22)       |
| ${}_{18}^{40}\text{Ar}(\alpha, p) {}_{19}^{43}\text{K}$   | Ar                           | 23)       |
| ${}_{8}^{16}\text{O}(\alpha, pn) {}_{9}^{18}\text{F}$   | $\text{H}_2\text{O}$         | 24)       |

Table III—Radionuclides of Radiopharmaceutical Interest Produced by Cyclotrons<sup>25),26)</sup>

| Radionuclide       | Half-life | Chemical Form           |
|--------------------|-----------|-------------------------|
| <sup>28</sup> Mg   | 21.2hr    | MgCl <sub>2</sub>       |
| <sup>43</sup> K    | 22.4hr    | KCl                     |
| <sup>52</sup> Fe   | 8.2hr     | Ferric citrate          |
| <sup>57</sup> Co   | 270days   | Vitamin B <sub>12</sub> |
| <sup>62</sup> Zn   | 9.13hr    | ZnCl <sub>2</sub>       |
| <sup>67</sup> Cu   | 58.5hr    | CuCl <sub>2</sub>       |
| <sup>67</sup> Ga   | 78hr      | Gallium citrate         |
| <sup>72</sup> As   | 26hr      | Arsenates               |
| <sup>74</sup> As   | 179days   | Arsenates               |
| <sup>81</sup> Rb   | 4.7hr     | RbCl                    |
| <sup>82m</sup> Rb  | 6.3hr     | RbCl                    |
| <sup>83</sup> Rb   | 83days    | RbCl                    |
| <sup>85m</sup> Kr  | 4.4hr     | Gas                     |
| <sup>85</sup> Sr   | 64days    | Strontium citrate       |
| <sup>87</sup> Y    | 80hr      | Yttrium citrate         |
| <sup>99</sup> Mo   | 66.7hr    | MoO <sub>3</sub>        |
| <sup>111</sup> In  | 67.2hr    | InCl <sub>3</sub>       |
| <sup>117m</sup> Sn | 14days    | Tin complexes           |
| <sup>117</sup> Sb  | 2.8hr     | Tartrate                |
| <sup>127</sup> Xe  | 36.4hr    | Gas                     |
| <sup>127</sup> Cs  | 6.2hr     | CsCl                    |
| <sup>128</sup> Ba  | 2.4days   | BaCl <sub>2</sub>       |
| <sup>129</sup> Cs  | 32.4hr    | CsCl                    |
| <sup>131</sup> Cs  | 9.7days   | CsCl                    |
| <sup>157</sup> Dy  | 8.1hr     | HEDTA complex           |
| <sup>167</sup> Tm  | 9.6days   | DTPA complex            |
| <sup>197m</sup> Hg | 24hr      | HgCl <sub>2</sub>       |
| <sup>197</sup> Hg  | 65hr      | HgCl <sub>2</sub>       |
| <sup>201</sup> Tl  | 73.5hr    | TlCl                    |
| <sup>203</sup> Pb  | 52.1hr    | Lead acetate            |
| <sup>203</sup> Bi  | 11.8hr    | BiCl <sub>3</sub>       |
| <sup>204</sup> Bi  | 11.2hr    | BiCl <sub>3</sub>       |

### 化學的 合成法

放射性藥品の 化學的 合成에 있어서는 i) 어떤 元素로, ii) 어느 位置를, iii) 얼마만큼의 比放射能으로 標識하여야 하는가 하는 세가지 문제가 반드시 뒤따른다. 이들 세가지 문제점은 合成目的, 合成法의 難易性, 經濟的事情등을 고려하여 決定하지 않으면 안된다.

標識元素——現在, 放射性藥品の 標識에 가장 흔히 사용되고 있는 放射性同位元素는 <sup>3</sup>H과

$^{14}\text{C}$ 이며,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$ 등도 이에 따르고 있다. 有機化合物의 主要한 構成元素인 酸素나 窒素에는 적당한 半減期를 가지는 放射性同位元素가 없기 때문에 이들 元素로 標識하여야 할 경우에는 安定同位元素인  $^{18}\text{O}$  및  $^{15}\text{N}$  등도 사용된다. 또한 人體에 대한 tracer實驗에서는 安定同位元素인 重水素 및  $^{13}\text{C}$ 으로 標識된 化合物도 利用되고 있다.

다음은 放射性藥品의 化學的合成을 위하여 頻用되는 標識化合物들이다.

Barium carbonate- $^{14}\text{C}$ , Sodium acetate-1- $^{14}\text{C}$ , Benzene-U- $^{14}\text{C}$ , Benzoic acid 1- $^{14}\text{C}$ , Testosterone-4- $^{14}\text{C}$ , Methionine-Me- $^{14}\text{C}$ , Tritium gas, Tritiated water, Testosterone-1, 3- $^3\text{H}$ , Methionine-G- $^3\text{H}$ , Sulfuric acid- $^{35}\text{S}$ , Methionine- $^{35}\text{S}$ , Vitamin B<sub>1</sub>- $^{35}\text{S}$ , Phosphoric acid- $^{32}\text{P}$ , Potassium iodide- $^{131}\text{I}$ , Cyanocobalamin- $^{60}\text{Co}$ .

**標識位置**—Vitamin B<sub>1</sub>이라든가 methionine을  $^{35}\text{S}$ 으로 標識하는 경우와 같이 化合物중에 단지 한개밖에 없는 元素를 標識할 때에는 별 문제가 없으나, 2개 이상 있는 元素를 標識할 경우에는 어느 位置에 標識하는 것이 最適인가를 고려하지 않으면 안된다. 標識化合物에는, 特定한 位置만을 標識한 것과 모든 位置를 標識한 것의 두가지가 있으며 後者は 더욱 同位體의 分布가 모든 位置에 대해서 均一한 uniform label(略記: U)과 不均一한 general label(略記: G)의 두가지로 나뉜다. 化學的인 方法으로 標識한 경우에는 特定位置가 標識된 化合物이 보통 얻어진다. 이에 대하여 glucose 같은 것은, 그 化學構造上 特定位置를  $^{14}\text{C}$ 로 標識하기가 힘들기 때문에 tobacco의 葉을 사용하여  $^{14}\text{CO}_2$ 부터 光合成시킴으로서 標識하는데 이때는 Glucose-U- $^{14}\text{C}$ 를 얻는다. 또한 化學的으로나 生化學的으로도 標識이 困難할 경우에는 放射性同位體와의 交換反應에 의하여 標識하는데 이 때에는 general label밖에 얻지 못한다.

**比放射能**—標識化合物은, 언제든지 非標識化合物로 稀釋할 수는 있어도 濃縮할 수는 없기 때문에 標識化合物의 比放射能은 높을수록 좋다. 그런데, 比放射能이 높아짐에 따라 放射線에 의한 標識化合物의 自家分解의 열려도 커지기 때문에 不必要하게 比放射能이 높은 것을 제조하는 것도 바람직하지 못하다. 그러나 또한 比放射能이 너무 낮으면 다음과 같은 短點이 생긴다. 예컨대 호르몬劑와 같이 常用量이 매우 적은 放射性藥品을 放射性同位元素로 標識하고 그 藥品의 生體內舉動을 조사할 경우 比放射能이 낮으면 常用量보다 훨씬 많은 量을 投與하지 않으면 안되게 되기 때문에 그 결과 多量投與라는 不自然한 狀態下에서의 生體內舉動만이 밝혀지게 된다.

放射性藥品의 化學的合成이란 간단한 標識中間體로부터 복잡한 分子를 構成하는 것으로서 合成의 複雜性은 單一反應으로부터 6 또는 그 이상의 段階를 거치는 反應도 있다. 收率은 다음과 같이 %放射化學的收率로 表示한다. 즉,

$$\% \text{放射化學的收率} = \frac{\text{生成物중의 總放射能(mCi)}}{\text{基質중의 總放射能(mCi)}} \times 100$$

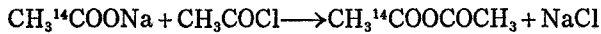
化學的合成法은 放射性藥品製造法으로서 가장 正統的인 方法이며 그 長點은 다음과 같다. 즉, i) 標識同位元素의 種類, 位置, 數, 比放射能등을 비교적 자유롭게 精算 수가 있으며 ii) 生物體를 이용하는 合成法에 비하여 일반적으로 收率이 높고 iii) 比放射能이 높은 것을 얻을 수가 있다.

Murray 및 Williams<sup>27)</sup>에 의하여 400가지 이상의 合成例가 모아졌는데 이것들중 몇가지만 例示하기로 한다.

① Acetic Anhydride- $^{14}\text{C}$ : 이 藥品은 血液, 血漿 및 尿의 extracts 중의 steroid 定量<sup>29)</sup>에 사용되며 또한 protein<sup>29), 30)</sup>, polynucleotides<sup>31)</sup>, serotonin, coenzyme A, 및 choline<sup>32)</sup>

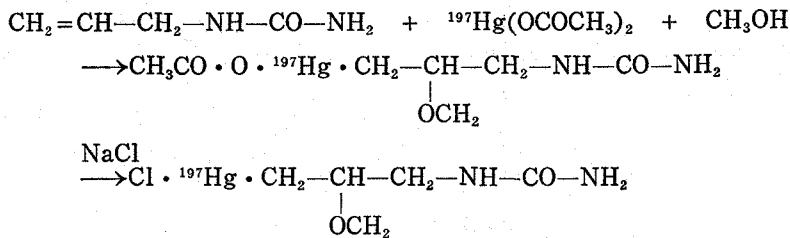
등의 acetylation에도 사용된다.

이같은 目的으로는  $^{14}\text{C}$  標識位置는 그다지 重要하지 않으며, 理論量的 acetyl chloride(또는 bromide)와 無水 Sodium acetate-1- $^{14}\text{C}$ 와의 反應에 의해서 製造된다.<sup>33)</sup>

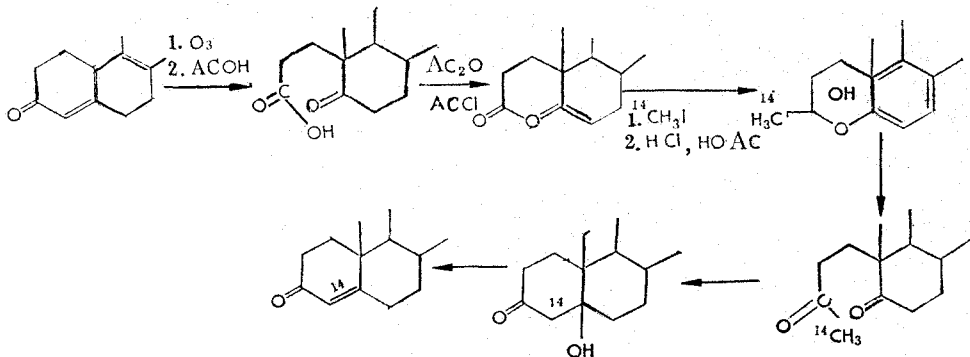


標識 acetic anhydride는 眞空蒸溜에 의해서 精製한다. 이 藥品을 少量 취급함에 있어서 는 조심하여야 하는데, anhydride 1mg은 단지 0.18mg의 물에 의해서 완전히 加水分解되기 때문이다.

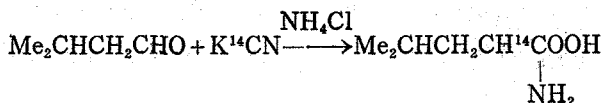
② Chlormerodrin- $^{197}\text{Hg}$ : 이 藥品은 腦走査에 사용되는 것으로서 다음과 같은 一連의 化學反應에 의하여 合成된다.<sup>34), 35), 36)</sup>



③ Steroids: 炭素 -14로 標識된 steroids는 代謝研究 및 steroid hormones을 위한 體液 分析에 사용되며 1953年 Fujimoto and Prager<sup>37)</sup>이 開發한 反應에 의하여 steroid ring-A skeleton의 4-位置에 標識된다. 그 合成經路는 다음과 같다.

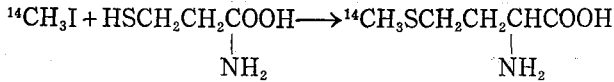


④ Amino Acids: 아미노酸은 蛋白質合成研究에 널리 사용되는 標識有機化合物로서 例컨대 DL-leucine-1- $^{14}\text{C}$ 는 Strecker 反應에 의하여 potassium cyanide- $^{14}\text{C}$ 로부터 다음과 같이 合成된다.

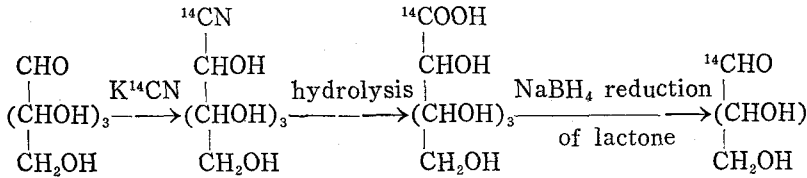


이같은 化學的合成法에 의해서는 보통 DL-amino acid- $^{14}\text{C}$ 가 生成된다.

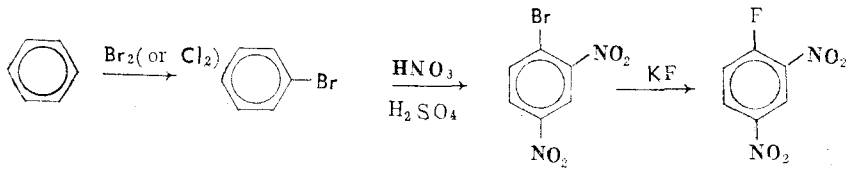
또 한가지 重要的 特定標識아미노酸은 L-methionine-(methyl- $^{14}\text{C}$ )로서 이는 du Vigneaud<sup>38), 39)</sup>가 記述한 바와 같이 液體암모니아中에서 methyl- $^{14}\text{C}$  iodide와 L-homocysteine으로부터 製造된다.



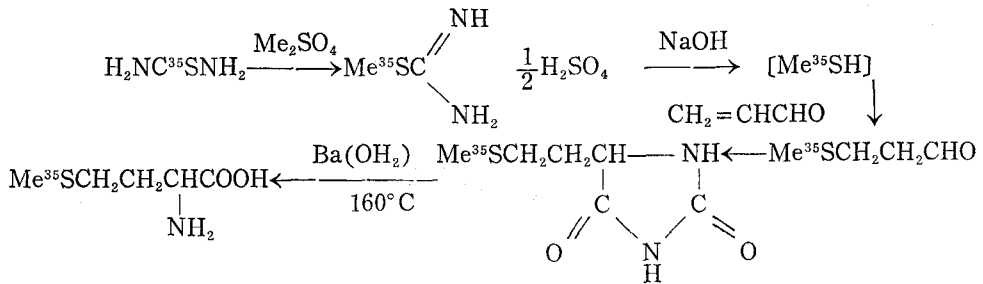
⑤ D-Glucose-<sup>14</sup>C: 이 藥品은 糖代謝研究를 위하여 生化學에서 많이 사용되고 있으며, 예컨대 Kiliani 合成法에 의하여 D-arabinose 및 potassium cyanide-<sup>14</sup>C로부터 1-位置에 標識된다.



⑥ 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene-<sup>14</sup>C: 이 藥品은 proteins 및 peptides의 N-terminal groups의 分析에 사용되며, 다음과 같이 benzene-<sup>14</sup>C로부터 제조한다.<sup>40)</sup> 즉,

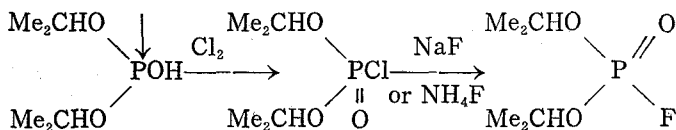


⑦ <sup>35</sup>S-標識化合物: <sup>35</sup>S-標識化合物合成의 代表的例는 DL-methionine-<sup>35</sup>S<sup>41)</sup>의 그것으로서 그 合成經路는 다음과 같다.



(DL-methionine-<sup>35</sup>S)

⑧ <sup>32</sup>P-標識化合物: <sup>32</sup>P로 標識된 가장 중요한 化合物중의 하나는 diisopropyl fluorophosphate(DFP)<sup>42,43)</sup>로서 이는 다음과 같이 合成된다.



DFP-<sup>32</sup>P는 <sup>51</sup>Cr 대신 또는 <sup>51</sup>Cr와 함께 赤血球細胞(血小板)를 標識하는데 널리 사용된다.

## 同位體交換反應

無標識有機化合物을 어떤 條件下에서 放射性同位元素와 交換反應을 이르게 하여 標識하는 方法으로서 이중 가장 중요한 것은 三重水素가스接觸 및 三重水素水와의 交換標識法의 두 가지가 있는데 前者는 1957年 Wilzbach에 의해서 처음 開發된 것으로 Wilzbach法이라고도 한다.

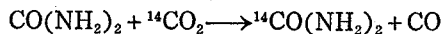
**Wilzbach法**<sup>47)</sup>—有機化合物을 三重水素가스와 함께 封入하여 常溫 또는 그것보다 약간 높은 溫度에서 3~10日間 放置한 다음 有機化合物을 끄집어내면 이 有機化合物은 三重水素로 標識된다. 油狀物質은 그 表面積을 크게 해주기 위하여 少量의 活性炭에 吸着시킨 다음 三重水素와 接觸케 한다.

**交換標識法**<sup>45)</sup>—三重水素水와 觸媒存在下에 交換反應에 의하여 標識하는 方法인데 觸媒로서는 黃酸, 磷酸, 鹽酸, 白金, 三弗代硼素, Ni, Pd 등을 사용한다. 有機化合物을 H<sub>2</sub>O, 알콜, 酢酸등과 같은 陽子解離溶媒중에 溶解시켜 燻매 존재하에 100°C 以上の 高温을 유지하면 녹아 있는 有機化合物의 H와 溶媒中の 陽子 사이에서 交換反應이 일어나는데 이 때 이 反應系에 標識된 交換性인 水素를 갖인 溶媒를 加하면 水素의 標識化合物이 생긴다.

同位體交換反應에 의한 기타 放射性藥品의 製造例를 들면 다음과 같다.

① Liothyronine-<sup>125</sup>I: 이는 순수한 triiodo-L-thyronine과 Na<sup>125</sup>I 사이의 直接的인 交換에 의해서 제조된다.<sup>46), 47)</sup>

② Urea-<sup>14</sup>C:<sup>48)</sup>



이 交換反應에 있어서는 약 40atm의 壓力이 필요하다.

③ <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>와 urea, cyanate, carbonate 사이의 交換反應<sup>49), 50)</sup> :

④ <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>와 carboxylic acids 사이의 交換反應<sup>51), 52)</sup> :

⑤ Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub>와 potassium cyanide 사이의 交換反應<sup>53)</sup> :

## 生 合 成 法

化學的方法에 의해서는 合成이 困難하거나 또는 合成效率이 나쁘기 때문에 生化學的 方法에 依存하는 수가 많다. 특히 蛋白質, 核酸, 多糖類등의 生體高分子를 <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S등으로 標識한 化合物은, 原理的으로는 生合成에 의하지 않을 수 없다. 그러나 生物體를 사용하는 경우에 있어서는 物質代謝에 따르는 原料同位體의 損失을 막을 수가 없으며 또한 많은 反應이 同時에 일어나는 일이 보통이기 때문에 目的物만을 能率 좋게 合成하기는 힘들다. 또한 미리 生物體內에 존재하고 있던 同一化合物에 의해서 標識化合物이 희석되기 때문에 製品의 比放射能이 低下되거나 또는 標識位置를 자유롭게 定할 수 없는 缺點이 있다. 그러나 한편 化學的 合成에 의해서는 달성할 수 없는 光學活性體의 合成이라든가 또는 均一하게 標識화된 物質을 만들 수 있다는 것은 生合成法의 長點인 것이다. 生合成法은 여러가지 見地에서 分類할 수 있는데 그 하나는 生物體의 種族에 의한 分類法이다. 이는 더 나아가서는 生物體의 部分을 사용하느냐 또는 生物體全部를 사용하느냐에 따라 다시 分類된다. Homogenates 등의 無



細胞系를 사용하는 일도 있으며 또한 生合成法과 化學的合成法과의 中間에 자리하는 것으로서 純化된 酵素에 의한 反應을 利用하는 일도 있다.

**動物體全部를 사용하는 方法**——生合成法중 가장 效率이 나쁜 方法이긴 하지만 原理적으로 반드시 動物에 依存하지 않으면 안되는 것들이 있다. 例컨대 chlorella의 蛋白質을 토끼에게 먹이고 血漿蛋白質을 標識化하는 일 같은 것이다.

**動物體의 一部分을 사용하는 方法**——이 경우도 特殊한 例를 제외하고는 一般의인 方法이라고는 할 수 없다. 肝臟의 切片 또는 homogenates, 腦組織이나 心筋의 homogenates, 또는 이것으로부터 抽出한 粗酵素등에 의하여 cholesterol- $^{14}\text{C}$ , ATP- $^{32}\text{P}$ , lactic acid (carboxy- $^{14}\text{C}$ )등이 合成되고 있으나 高等動物의 組織은 體外에 抽出할 경우 細胞의 活性을 유지하기가 매우 힘들기 때문에 細胞機能研究의 見地에서의 生合成의 實例은 많으나 製造의으로 그대로는 利用할 수 없는 것도 많다.

**高等植物體全部를 사용하는 方法**——全動物體를 사용하는 方法과 마찬가지로 效率이 나쁜 方法으로서 一般의인 實用價値는 적다.  $^{14}\text{CO}_2$ 를 넣어둔 密閉容器中에서 植物을 成長시키는 方法이 試圖되고 있으나 能率이 좋지 못하다. 이 경우 植物體가 放射線에 대해서 비교적 弱하다는 것도 하나의 短點이다. 그러나, 어떤 特殊한 化合物은 반드시 이 方法에 의해서만 合成되는 것도 있다.

**高等植物의 一部分을 사용하는 方法**——一葉만을 사용하는 光合成法은 그 生成物이 炭水化合物로 限定되어 있기는 하나 특히 澱粉(tobacco의 葉), 蔗糖(canna의 葉)이 有名하다.

**藻類를 사용하는 方法**——흔히 사용되는 것은 chlorella vulgaris 및 pyrenoidosa 또는 ellipsoidae 등의 葉綠體를 갖인 藻類로서, 이들 藻類는  $^{14}\text{CO}_2$ 을 유일한 炭素源으로 하며 窒酸鹽을 窒素源으로하여 螢光燈 같은 光源下에서 급속히 增殖하여 自身의 細胞體를 合成하는 能力을 가지고 있다. 더욱이 放射線에 대한 抵抗性이 이의로 強하기 때문에 高比放射能의  $^{14}\text{CO}_2$ 를 사용할 수가 있다. 또한  $^{14}\text{CO}_2$ 의 利用率도 높고 培養終了後의 氣相中에는  $^{14}\text{CO}_2$ 는 거의 남지 않는다. 培養條件에 따라서는 生産되는 標識化合物의 種類를 어느 정도 조절할 수도 있기 때문에 蛋白質이 많은 것 또는 脂質이 많은 것을 만들 수도 있다. Chlorella는 均一標識의 各種 L-amino acid를 제조하는데 널리 사용되고 있다. Chlorella의 또 한가지 利點은 目的外的  $^{14}\text{C}$ -化合物의 比放射能이 原料인  $^{14}\text{CO}_2$ 에 비해서 거의 희석되어 있지 않기 때문에 密閉裝置中에서 燃燒시켜 거의 완전히  $^{14}\text{CO}_2$ 로서 回收가 가능하다는 점이다.

**微生物을 사용하는 方法**——인반적으로 製造化學의 目的을 위하여 微生物을 活用하는 傾向이 近年 더욱 활발해지고 있는데 이는 微生物에는 여러가지 特徵的인 利點이 있기 때문으로서,  $^{14}\text{CO}_2$ 를 炭素源으로 利用하여 glucose를 만드는 菌도 있고 또한 酵母에 의하여  $^{35}\text{SO}_4$ 로부터  $^{35}\text{S}$ -methionine,  $^{35}\text{S}$ -cystine을 함유하는 蛋白質을 合成시킬수도 있기 때문에 이들 amino acid製造에 利用된다. 微生物의 利點의 한가지는 特殊한 菌을 사용함으로써 특별한 反應을 강조할 수가 있고 또한 培養條件에 따라서는 특수한 代謝系를 강조한 變異菌株을 만들 수 있는 可能性이 있다는 점이다. 그리고 virus 또는 微生物自體를 標識할 수도 있다.

**酵素에 의한 反應을 利用하는 方法**——酵素의 方法은 化學的合成法보다 일반적으로 容易하고 비가 덜 든다.  $^{14}\text{C}$ 의 生合成은 酵素系와 함께 간단한  $^{14}\text{C}$ 基質을 사용함으로써 쉽게 성취할 수 있다. 純粹한 結晶性 또는 粉末形酵素 그리고 可溶性 또는 不溶性基質과 結合된 形態의 것이 市販되고 있다. 樹脂 및 기타 固形基質에 結合된 여러가지 酵素들이 제조되어 現在 大規模製藥工業의 利用이 可能케 되었다.

生合成法에 의한 몇가지 放射性藥品の 合成例를 들면 다음과 같다.

- ①  $^{14}\text{C}$ -propionate 및  $^{14}\text{C}$ -cholic acid : 54), 55)
- ②  $^{14}\text{C}$ -farneso : 56)
- ③  $^{14}\text{C}$ -polypeptide : 57)
- ④  $^{14}\text{C}$ -cholesterol로부터  $^{14}\text{C}$ -cholic acid의 合成 : 58)
- ⑤ 肝切片에 의한  $^{14}\text{C}$ -酢酸으로부터  $^{14}\text{C}$ -脂肪酸의 合成 : 59)
- ⑥  $^{14}\text{C}$ -生合成法에 의한 放射性藥品<sup>60)</sup>(Table N 參照) :

Table N—Biosyntheses by Labeling with Carbon-14<sup>60)</sup>

| Product                         | Substrate                                | Yield(%) | Organism                         | Reference     |
|---------------------------------|--|----------|----------------------------------|---------------|
| Chlorotetracycline              | Glycine-2- $^{14}\text{C}$               | 52       | <i>Streptomyces aureofaciens</i> | 61)           |
| Dextran                         | Sucrose                                  | 8~12     | <i>Leuconostoc mesenteroides</i> | 62)           |
| Neomycin                        | D-glucose(U)                             | 19.5     | <i>Streptomyces fradiae</i>      | 63)           |
| Penicillin                      | Phenyl<br>(aceticacid- $^{14}\text{C}$ ) | 1~2      | <i>Penicillium notatum</i>       | 64), 65), 66) |
| Streptomycin                    | D-Glucose(U)                             | 1        | <i>Streptomyces griseus</i>      | 67), 68), 69) |
| Terramycin<br>(Oxytetracycline) | Acetate-2- $\text{C}^{14}$               | 6        | <i>Streptomyces rimosus</i>      | 70)           |

### 放射性核種發生器에 의한 製法

最近에 이르러 半減期가 단지 數時間 밖에 되지 않는 放射性核種이 核醫學에서 造影劑로 診斷에 많이 쓰이게 되었다. 그런데 經濟的인 制限과 輸送의 困難性으로 말미암아 이들 短壽命 放射性核種을 原子爐 또는 싸이클로트론裝置가 設置되어 있는 製造源으로부터 短時日內에 醫療機關에 직접 輸送하기란 실제로 불가능하였다. 그런데 이 困難性은, Brookhaven National Laboratories에 의해서 처음으로 開發된 放射性核種發生器(radionuclide generator; 一名 radioactive “cow”)<sup>71)</sup>로 말미암아 극복되었다. 이것은 一種의 分離裝置로서 비교적 長壽命인 親核種으로부터 一定週期로 短壽命인 娘核種을 抽出하는 것이다. 이 裝置의 原理는 1920年代에 이미 Failla가  $^{226}\text{Ra}$ 로부터  $^{222}\text{Rn}$ 을 分離하였을 때 처음 소개되었으며 그 후 Manhattan 計劃<sup>72)</sup>에 있어서 放射性核種發生器에 의해서  $^{140}\text{Ba}$ 로부터  $^{140}\text{La}$ 가 分離되었던 것이다. 最初의 市販 radioactive “cow”는 Brookhaven National Laboratories에서 개발한  $^{132}\text{Te}$ - $^{132}\text{I}$  裝置<sup>73)</sup>이며 뒤이어 여러가지 다른 發生器가 개발되었다. 이것들에 대해서는 文獻에 綜說<sup>75), 76), 77), 78)</sup>이 실려있다.

放射性核種發生器에는 두가지 type가 있는데 “開放型”과 “密閉型”이다. 前者는 兩端이 열 있고 滅菌되어 있지 않으나 後者는 兩端이 단혀 있는 滅菌된 發生器이다. Figure 1 및 2에 두가지 type의 發生器를 圖示하였다. Fig. 1에서는  $^{113}\text{Sn}$ - $^{113m}\text{In}$  system<sup>79)</sup>을 위한 “開放型” 生器를 나타내고 있는데, 이는 즉 유리 또는 플라스틱製圓筒칼럼, 篩板으로 되어있는 磁製圓盤, 크로마토그래프用이온 交換媒質(여기에 親核種이 吸着되어 있으며, 陰이온 또는 陽이온

交換樹脂, alumina 및 기타 無機이온交換劑등이 사용되고 있음)이다. 칼럼中에서 親核種이 崩壞하는 동안 娘核種의 放射能은 증가하여 드디어는 親核種의 그것과 대략 같게 된다. 적당한 溶媒를 칼럼 속에 통과시킴으로서 즉, 溶出(elution)에 의하여 娘核種을 칼럼으로부터 分離한다. 이 操作을 “milking the cow”라고 한다.

“密閉型” 發生器도 “開放型”과 비슷한 구조를 가지고 있으나 兩端이 단혀있기 때문에 그 構造가 좀 다르다. 滅菌은 全裝置를 최종적으로 autoclaving 시키거나 또는 미리 滅菌된 pyrogen-free 物質을 사용하여 發生器를 無菌狀態下에 설치하거나 한다. 滅菌性을 維持함에는 0.5% phenol같은 靜撲劑가 사용된다. Figure 2에서는 滅菌發生器의 1種을 나타내고 있는데, 溶媒는 플라스틱주머니에 담고 이 주머니는 얇은 플라스틱튜브에 의하여 칼럼頂上에 연결되어 있다. 끝에 注射針이 달려 있는 얇은 튜브를 통해서 칼럼으로부터 溶出液을 모은다 몇몇 發生器들은 溶出端에 Millipore filter unit를 갖이고 있는 것도 있다. 대부분의 現代의 發生器는 이같은 type의 것을 사용하고 있다.

放射性核種發生器의 몇가지를 例를 들면 다음과 같다.

- ①  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  System(Technetium-99m Generator) :  $^{82}, ^{83}, ^{84}, ^{85}, ^{86}, ^{87}, ^{88}$
- ②  $^{113}\text{Sn}$ - $^{113\text{m}}\text{In}$  System(Indium-113m Generator) :  $^{39}, ^{90}$
- ③  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  System(Gallium-65 Generator) :  $^{91}, ^{92}$
- ④  $^{87}\text{Y}$ - $^{87}\text{Sr}$  System(Strontium-87m Generator) :  $^{93}$

다음과 같은 여러가지 放射性核種發生器의 特性을 Table V에 記載하였다.

끝으로 現在 市販되고 있는 放射性藥品을 다음의 Table VI에 總括收載하였다.

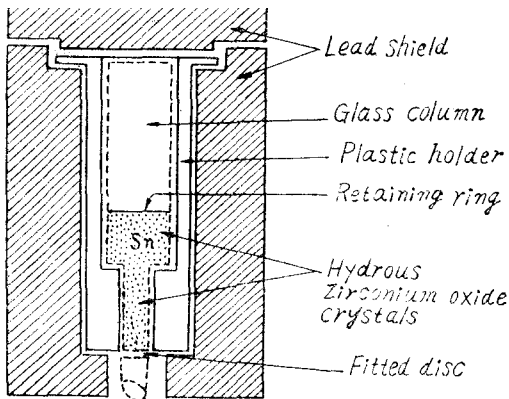


Figure 1—“Open” type radionuclide generator used for  $^{113}\text{Sn}$ - $^{113\text{m}}\text{In}$  system<sup>80)</sup>

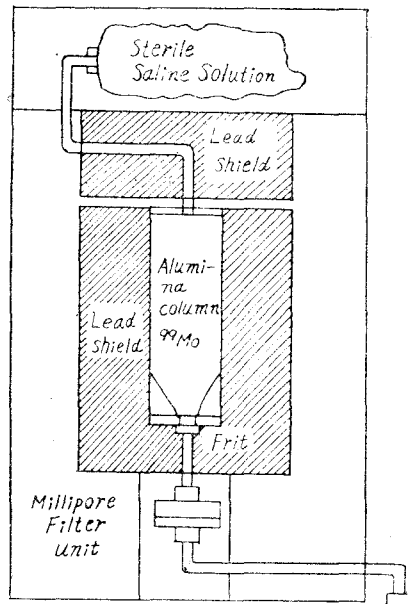


Figure 2—“Closed” type sterile-radionuclide generator used for  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  system<sup>81)</sup>

Table V—Characteristics of Several Radioisotope Generators<sup>94)</sup>

| Daughter Radionuclides   | <sup>99m</sup> Tc                       | <sup>113</sup> In                        | <sup>68</sup> Ga                      | <sup>87m</sup> Sr                     |
|--------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Half-life(hr)            | 6                                       | 1.67                                     | 1.13                                  | 2.8                                   |
| Gamma energy(KeV)        | 140                                     | 393                                      | 511                                   | 388                                   |
| Mode of decay            | I. T.                                   | I. T.                                    | $\beta^+$                             | I. T.                                 |
| External photon yield(%) | 90                                      | 64                                       | 176                                   | 80                                    |
| Parent and half-life     | <sup>99</sup> Mo<br>2.7days             | <sup>113</sup> Sn<br>118days             | <sup>68</sup> Ge<br>280days           | <sup>87</sup> Y<br>3.33days           |
| Method of Production     | r(F)<br><sup>98</sup> Mo( <i>n, r</i> ) | r<br><sup>112</sup> Sn( <i>n, r</i> )    | c<br><sup>69</sup> Ga( <i>p, 2n</i> ) | c<br><sup>88</sup> Sr( <i>p, 2n</i> ) |
| Column                   | Alumina                                 | Hydrous zirconium oxide, alumina, silica | Alumina                               | Dowex 1×8 anion exchange resin        |
| Eluant                   | Physiologic saline                      | 0.05NHCl or HNO <sub>3</sub>             | 0.005M EDTA                           | 0.15M NaHCO <sub>3</sub>              |

Table V. (Continued)

| Daughter Radionuclides   | <sup>132</sup> I          | <sup>188</sup> Re               | <sup>131</sup> Cs                | <sup>103</sup> Rh           | <sup>44</sup> Sc              |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Half-life                | 2.3hr                     | 17hr                            | 9.7days                          | 0.95hr                      | 3.97hr                        |
| Gamma energy(KeV)        | 773                       | 155                             | 34                               | 20                          | 511                           |
| Mode of decay            | $\beta^-$                 | $\beta^-$                       | E. C.                            | I. T.                       | $\beta^+$                     |
| External photon yield(%) | 89                        | 10                              | 75                               | —                           | 188                           |
| Parent and half-life     | <sup>132</sup> Te<br>78hr | <sup>188</sup> W<br>69days      | <sup>131</sup> Ba<br>11.6days    | <sup>103</sup> Pd<br>17days | <sup>44</sup> Ti<br>44yr      |
| Method of production     | r(F)                      | <sup>187</sup> W( <i>n, r</i> ) | <sup>130</sup> Ba( <i>n, r</i> ) | c                           | c                             |
| Column                   | Alumina                   | Alumina                         | Carboxylate cation resin         | —                           | Dowex 1×8 anion resin         |
| Eluant                   | Physiologic saline        |                                 | 0.15N ammonium acetate           | —                           | 0.1M oxalic acid and 0.2M HCl |

Abbreviations: I. T., Isomeric Transition; E. C., Electron Capture; F., Fission Products; r, reactor; c, cyclotron

**Table VI**—Important Radiopharmaceuticals Currently Produced Commercially<sup>95)</sup>

| Radionuclides | Principal Pharmaceutical Forms<br>Now Available Commercially  | Trade Names   |
|---------------|---|---|
| Chromium-51   | Sodium chromate <sup>51</sup> Cr injection  | Rachromate-51<br>Chromitope sodium<br>Rachromate injection<br>Chromitope chloride |
|               | Chromic chloride <sup>51</sup> Cr injection   |   |
|               | Chromium EDTA <sup>51</sup> Cr injection  |   |
|               | Chromated <sup>51</sup> Cr serum albumin injection  | Chromalbin  |
| Cobalt-57     | Cyanocobalamin <sup>57</sup> Co aqueous solution;<br>adsorbed in capsules; freeze-dried in<br>ampoules  | Racobalamin-57<br>Rubratope-57<br>Racobalamin-57 capsules                         |
|               | Cyanocobalamin <sup>57</sup> Co injection   | Racobalamin-57  |
|               | Cyanocobalamin <sup>57</sup> Co diagnostic kit  | Racobalamin-57<br>pernicous anemia<br>diagnostic kit                              |
|               |   |   |
| Cobalt-58     | Cyanocobalamin <sup>58</sup> Co aqueous solution;<br>adsorbed in capsules; freeze-dried in<br>ampoules<br>Cyanocobalamin <sup>58</sup> Co injection |   |
| Gallium-67    | Gallium citrate <sup>67</sup> Ga injection  |   |
| Gold-198      | Gold <sup>198</sup> Au colloid injection  | Aurocolloid-198<br>Auroscan-198<br>Aureotope                                      |
|               |   |   |
|               |   |   |
| Indium-113m   | Generator yielding <sup>113m</sup> In<br>Kit for preparation of <sup>113m</sup> In colloid<br>for liver scanning                                    | Isokit  |
|               |   |   |
| Indium-111    | Indium chloride <sup>111</sup> In<br>Indium citrate <sup>111</sup> In injection   |   |
|               |   |   |
| Iodine-125    | Sodium iodide <sup>125</sup> I<br>(solution or contained in gelatin capsules)   | Iodotope-125  |
|               | Sodium iodide <sup>125</sup> I injection  |   |
|               | Iodinated <sup>125</sup> I serum albumin injection  | RISA-125<br>Albumotope I-125  |
|               | Iodhippurate sodium <sup>125</sup> I injection  | Hippuran-125  |
|               | Iothalate sodium <sup>125</sup> I injection   | Glofil-125  |
|               | Liothyronine <sup>125</sup> I   | Triomet-125   |
|               | Liothyronine <sup>125</sup> I diagnostic kit  | Triosorb-125<br>T3 diagnostic kits  |
|               |   |   |

to be continued

|             |  |  |  |
|-------------|--|--|--|
|             | Thyroxine <sup>125</sup> I   | Trisokit<br>Trilute<br>Tetramet-125                                  |  |
|             | Thyroxine <sup>125</sup> I injection   |  |  |
|             | Thyroxine <sup>125</sup> I diagnostic kit  | Tetrasorb-125 T4<br>diagnostic kit<br>Tetralute                      |  |
| Iodine-131  | Insulin <sup>131</sup> I injection   |  |  |
|             | Insulin <sup>131</sup> I   | Insulin-131-H Imusay   |  |
|             | Iodinated <sup>131</sup> I sarum albumin injection   | RISA-131<br>Albumotope I 131   |  |
|             | Iodinated <sup>131</sup> I serum albumin injection<br>in unidose syringe                     | Unimatic syringes<br>Isojex syringes                                 |  |
|             | Iodinated <sup>131</sup> I serum albumin<br>aggregated injection                             | Macrosan-131<br>MAA <sup>131</sup> I injection<br>Albumotope-H       |  |
|             | Iodohippurate sodium <sup>131</sup> I injection  | Hippuran-131<br>Hippotope  |  |
|             | Liothyronine <sup>131</sup> I  | Triomet-131<br>Tri-thyrotope   |  |
|             | Liothyronine <sup>131</sup> I diagnostic kit   | Trisorb131 T3<br>diagnostic kit                                      |  |
|             | Rose Bengal sodium <sup>131</sup> I injection  | Res-O-Mat kit<br>Rose-Bengal-131<br>Robengetope I-131                |  |
|             | Sodium iodide <sup>131</sup> I injection/oral<br>solution/capsules                           | Theriodide-131<br>Iodotope I 131<br>Theriodide, capsules<br>Oriodide |  |
|             | Thyroxine <sup>131</sup> I   | Tetramet-131   |  |
|             | Thyroxine <sup>131</sup> I in vitro test kit   | Res-O-Mat kit  |  |
|             | Iron-59  | Ferric chloride <sup>59</sup> Fe                                     |  |
|             |  | Ferric citrate <sup>59</sup> Fe injection                            |  |
|             |  | Ferrous citrate <sup>59</sup> Fe injection                           |  |
| Krypton-85  | Krypton solution <sup>85</sup> Kr injection<br>(solution in vials or in disposable syringes) |  |  |
|             |  |  |  |
| Mercury-197 | Chlormerodrin <sup>197</sup> Hg injection  | Neohydrin-197  |  |
|             | Merisoprol acetate <sup>197</sup> Hg injection   | BMHP Hg 197 injection<br>AMHP Hg 197 injection                       |  |
|             |  |  |  |
| Mercury-203 | Chlormerodrin <sup>203</sup> Hg injection  | Neohydrin-203  |  |

to be continued

|                |   |   |
|----------------|---|---|
| Phosphorus-32  | Sodium phosphate <sup>32</sup> P oral solution and injection/capsules | Phosphotope   |
| Rubidium-86    | Rubidium chloride <sup>86</sup> Rd injection                          |   |
| Selenium-75    | Selenomethionine <sup>75</sup> Se injection                           |   |
| Strontium-85   | Strontium chloride <sup>85</sup> Sr injection                         | Stronscan   |
| Strontium-87m  | Strontium-87m generator   |   |
| Technetium-99m | Technetium-99m generator/kit  | Pertgen 99m<br>Technetope II<br>Ultra-Technekow<br>Stercow 99m<br>Sodium pertechnetate <sup>99m</sup> Tc injection<br>Technetium sulfur colloid <sup>99m</sup> Tc injection or Kit<br>DTPA technetium <sup>99m</sup> Tc Kit |
| Xenon-133      | Xenon in aqueous solution <sup>133</sup> Xe injection                 | Renotec   |

## 結 論

醫藥分野에 있어서의 放射性藥品의 利用은 疾病의 診斷 및 治療에 至大한 功獻을 하고 있으며 앞으로 많은 發展이 期待되고 있는 바 藥師가 放射性藥品의 製造, 管理, 供給을 責任 지게 되었다. 이와 같은 見地에서 우리나라 製藥工業界에 있어서의 放射性藥品生産의 必要性이 認定되기는 하였으나 一般醫藥品의 製造와는 좀 다른 特殊한 製造技術 및 設備로 말미암아 아직까지는 着手치 못하고 있는 實情이다. 그러나 장래에는 반드시 藥師가 製藥工場에서 이를 遂行할 것이 明白하다. 이에 著者는 淺學을 무릅쓰고 藥師를 위한 概說로서 本稿를 감히 發表하게 된 것이며 이는 어디까지나 放射性醫藥品의 製法을 소개하는 것에 지나지 못하기 때문에 專門인 詳細한 面까지는 言及하지 못하였으나 그 대신 參考文獻을 가급적 많이 소개함으로써 이 方面의 實用 및 研究에 조금이라도 도움이 되기를 바라는 바이다.

## 文 獻

- 1) M. Tubis, and W. Wolf; Radiopharmacy, p.503(1976), John Wiley & Sons, Inc.
- 2) The Radiochemical Manual, 2nd ed. The Radiochemical Centre, Amersham, England, 1966.
- 3) Manual of Radioisotope Production. Technical Reports Series No.63 International Atomic Energy Agency, Vienna, 1966.
- 4) Manual of Isotope Production Processes in Use at Brookhaven National Laboratory, USAEC Report BNL-864, 1964.
- 5) Radioisotope Production and Quality Control. Technical Reports Series No.128. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1971.
- 6) M. Tubis, and W. Wolf; Radiopharmacy, p.237(1976), John Wiley & Sons, Inc.
- 7) Chart of the Nuclides. Battelle-Northwest, Richland, Washington, for USAEC, May, 1969.
- 8) M.D., Goldberg, S.F., Mughabghab, S.N., Purohit, B.A., Magurno, and V.M. May;

- Neutron Cross Sections. USAEC Report BNL-325, 2nd ed., II-C. Sigma Center, Brookhaven National Laboratory, 1966.
- 9) J. W., Boldeman; *J. Nucl. Energy*, Parts A/B; **18**(8), 417(1964).
  - 10) H. A., O'Brien, Jr.; *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **20**, 121(1969).
  - 11) R. E., Lewis and T. A., Butler; USAEC Report ORNL-TM-1065. Oak Ridge National Laboratory, October, 1965.
  - 12) R. M., Humes, G. F., Dell, W. D., Ploughe, and H. J., Haysman; *MeV. Phys. Rev.*, **130**, 1522(1963).
  - 13) J. A., Martin, R. S., Livingston, R. L., Murray, and M. Rankin; *Nucleonics*, **13**(3), 28 (1955).
  - 14) J. F., Allen and J. J., Pinajian; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **16**, 319(1965).
  - 15) H. B., Hupf and J. E., Beaver; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **21**, 75(1970).
  - 16) G. I., Gleason; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **8**, 90(1960).
  - 17) G. I., Gleason, I. J., Gruverman and J. L., Need; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **13**, 223 (1962).
  - 18) R. A., Sharp, R. M., Diamond and G., Wilkinson; *Phys. Rev.*, **101**, 1493(1956).
  - 19) J. C., Clark, H. I., Glass and D. J., Silvester; In Methods of Preparing and Storing Labelled Compounds. (Proc. 2nd Int. Conf. Brussels, November 1966), J. Sirchis, Ed. (EUR-3746 d-f-e) Euratom, Brussels, March 1968, p.603.
  - 20) J., Robson; Australian AEC Report/TM 435, Lucas Heights, February 1968.
  - 21) D. J., Silvester and J., Sugden; *Nature*, **210**, 1282, 1966.
  - 22) J. C., Clark, C. M. E., Matthews, D. J., Silvester and D. D., Vonberg; *Nucleonics*, **25**(6), 54, 1967.
  - 23) J. C., Clark; Medical Research Council, Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital, London.
  - 24) J. C., Clark and D. J., Silvester; *J. Appl. Radiat. Isotop.*, **17**, 151, 1966.
  - 25) D. J., Silvester; Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds, Vol. I. IAEA, Vienna, 1973, p.197.
  - 26) A. S., Gelbard, T., Hara, R. S., Tilbury and J. S., Laughlin; In Radiopharmaceuticals and Labelled Compound. IAEA, Vienna, 1973, p.239
  - 27) A., Murray and D. L., Williams; Organic Syntheses with Isotopes, Part I and II. Interscience, New York, 1958.
  - 28) B., Kliman and R. E., Peterson; *J. Biol. Chem.*, **235**, 1639(1960).
  - 29) P. J., Collipp, J. R., Patrick, C., Goodheart and S. A., Kaplan; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **121**, 173(1966).
  - 30) P. J., Collipp, S. A., Kaplan, D. C., Boyle, C. S. N., Shimizu and S. M., Ling; *Nature* (London), **207**, 876(1965).
  - 31) A., Stuart and H. G., Khorana; *J. Biol. Chem.*, **239**, 3885 (1964).
  - 32) P. E., Schulze and M., Wenzel; Determination of molecular weight of unknown natural substance by double marking. In Proceedings of the Conference on Methods of Preparing and Storing Marked Molecules, Sirchis, J., Ed. Euratom, Brussels, May 1964, p. 1271.
  - 33) G. L., Curran; *J. Biol. Chem.*, **191**, 775(1951).
  - 34) R. L., Rowland, W. L., Perry, E. L., Foreman and H. L., Friedman; *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 3595(1950).



- 35) U., Rosa, G., Bianchi, A., Scassellati and P., Toni; *Minerva Nucl.*, **7**, 511(1965).
- 36) R.S., Mani, C.N., Desai and S.V., Raghavan; *Indian J. Chem.*, **3**, 415(1965).
- 37) G.I., Fujimoto and J., Prager; *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 3259(1953).
- 38) Du Vigneaud, V., Cohn, M., Chandler, J.P., Schenck, J.R., and Simmonds, S.; *J. Biol. Chem.*, **140**, 625(1941).
- 39) Melville, D.B., Rachele, J.R., and Keller, E.B.; A synthesis of methionine containing radioactive carbon in the methyl group., **169**, 419(1947).
- 40) D. Deale, and J.K., Whitehead; In Tritium in the Physical and Biological Sciences (Proc. Symp.), Vol.1. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1962, p.179.
- 41) Maimind, V.I., Shchukina, M.N., and Zhukova, T.F.; *J. Gen. Chem USSR*, **22**, 1279 (1952).
- 42) Witte, B. and Miller, J.I.; *Soc.*, **70**, 3886(1948).
- 43) T.C., Bithell, J.W., Athens, G.E., Cartwright and M.M., Wintrobe; *Blood*, **29**, 354 (1967).
- 44) K.E., Wilzbach; *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 1013(1957).
- 45) T., Meshi and T., Takohashi; *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **35**, 1510(1962).
- 46) G.I., Gleason; *J. Biol. Chem.*, **213**, 837(1955).
- 47) L.J., Anghileri; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **14**, 328(1963).
- 48) J., Falecki; *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, **16**, 35(1968).
- 49) A.R., Amell, C.G., Houle and W.A., Cilley; *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 4505(1959).
- 50) J., Ratusky, R., Tykva; *J. Label. Compounds*, **3**, 50(1967).
- 51) J., Ratusky, R., Tykva and F., Sorm; *In Methods of Preparing and Storing Labelled Compounds*, J. Sirchis, Ed. Euratom, Brussels, March 1968, p.897.
- 52) V.P., Shishkov and I.I., Kamerjan; Commissariat a L'Energie Atomique, CEA-tr-R 1776 April 16, 1964.
- 53) O.I., Andreeva and G.I., Kostikova; *In Radioisotopes Phys. Sci. Ind., Proc. Conf.*, Vol.3 International Atomic Energy Agency, Vienna, 1962, p.111.
- 54) D.J., Prescott, and J.L., Rabinowitz; *A.J. Biol. Chem.*, **243**, 1551(1968).
- 55) K., Mosbach; *Sci. Amer.*, **224**, 26(1971).
- 56) G., Popjak and J.L., Rabinowitz; *Biochem. J.*, **113**, 861(1969).
- 57) J.J., Bungbenberg Dejong and J.B., Marsh; *J. Biol. Chem.*, **243**, 192(1968).
- 58) D.L., Mendelson L., Mendelson and E., Staple; *Biochemistry*, **5**, 3194(1966).
- 59) R., Brady J.L., Rabinowitz, J., Van Baalen and S., Gurin; *J. Biol. Chem.*, **193**, 137 (1951).
- 60) Y., Cohen; *Radionuclides in Pharmacology*, pp.111(1971), Pergamon Press.
- 61) W.A., Miller, J.R.D., McCormick and A.P. Doerschuk; *Science*, N.Y., **123**, 1030~1(1956).
- 62) N.J., Scully, W., Chorney, G., Kostal, R., Watanabe, J., Skok and J.W., Glatfield; Biosynthesis in <sup>14</sup>C-labeled plants; Proceedings of the First International Conference on the Peaceful use of Atomic Energy, Geneva, 1955, Vol.12. United Nations, New York, U.S.A., pp.377~85.
- 63) O.K., Sebek; *Archs. Biochem. Biophys.*, **57**, 71~9(1955).
- 64) E., Martin, J., Berky, C., Godzesky, P., Miller, J., Tome and R.W., Stone; *J. Biol.*

- Chem.*, **203**, 239~50(1953).
- 65) H.R.V., Arnstein and M.E., Clubb; *Biochem. J.*, **65**, 618~27(1957).
- 66) M., Gordon, S.C., Pan, A., Virgona and P., Numerof; *Science*, N.Y., **118**, 43(1953).
- 67) E.V., Karow, R.L., Peck C., Rosenblum and D.T., Woodbury; *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 3056~9(1952).
- 68) G.D., Hunter and D.J.D., Hockenhull; *Biochem. J.*, **59**, 268~72(1955).
- 69) P., Numerof, M., Gordon, A., Virgona and E., O'Brien; *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 1341~4(1953).
- 70) J.F., Snell, R.L., Wagner and F.A., Hochstein; Proceedings of the First International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, 1955, Vol.12. United Nations, New York, U.S.A., pp.431~4.
- 71) L.G., Stang, Jr.R; adionuclide generators. Past, present, and future. BNL Report No. 13595, CONF 690413-1.U.S. Atomic Energy Commission, Oak Ridge, 1969.
- 72) G., Failla; U.S. Patent 1,533,794(1925); U.S. Patent 1,609,614(1927).
- 73) P., Richards; In Radioactive Pharmaceuticals, Symp. No.6, CONF 651111. U.S. Atomic Energy Commission, Oak Ridge, 1966, pp.155.
- 74) M.W., Greene, R.F., Doering and M., Hillman; *Radiat. Technol.*, **1**, 152(1963~1964).
- 75) C.C., Harris, *Radiol. Clin. N. Amer.*, **7**(2), 221(1969).
- 76) G.R., Meckstroth; *Bull. Tulane Univ. Med. Fac.*, **27**, 11(1968).
- 77) M., Brucer; *Technol.*, **3**, 1~12(1965).
- 78) M., Brucer; Vignettes in Nuclear Medicine, No.3, Published by Nuclear Consultants Division of Mallinckrodt Chemical Works, St. Louis, Miss., U.S.A.
- 79) G., Subramanian and J.G., McAfee; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **18**, 215(1967).
- 80) M., Tubis and W., Wolf; Radiopharmacy, pp.257(1976), John Wiley & Sons.
- 81) M., Tubis and W., Wolf; Radiopharmacy, pp.258(1976), John Wiley & Sons.
- 82) P. Richards; In Radioactive Pharmaceuticals. Symp. No.6, CONF 651111, U.S. Atomic Energy Commission, Oak Ridge, 1966, pp.323.
- 83) E.M., Smith; *J. Nucl. Med.*, **5**, 871(1964).
- 84) J.J., Pinajian; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **17**, 664(1966).
- 85) S., Melon and A., Brandone; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **19**, 164(1968).
- 86) R.D., Tippetts and G.N. Kenney; *J. Nucl. Med.*, **10**, 550(1969).
- 87) P., Richards and M.J., O'Brien; *J. Nucl. Med.*, **10**, 517(1969).
- 88) E.H., Crosby; *Radiology*, **93**, 435(1969).
- 89) G., Subramanian and J.G., McAfee; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **18**, 215(1967).
- 90) H.S., Stern; *Nucleonics*, **25**(2), 62(1967).
- 91) G.I., Gleason; *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **8**, 90(1960).
- 92) Y., Yano and H.O., Anger; *J. Nucl. Med.*, **5**, 485(1964).
- 93) M., Hillman, M.W., Greene, W.N., Bishop and P., Richards; *Int. J. Appl. Radiat.*, **17**, 9(1966).
- 94) C.M., Lederer Table of Isotopes, 6th ed., Wiley, New York, (1967).
- 95) M., Tubis, and W., Wolf Radiopharmacy, pp.509~516(1976), John Wiley & Sons.