



ORIGINAL ARTICLE

Development of an Automated Synthesizer for the Routine Production of Ga-68 Radiopharmaceuticals

Jun Young PARK¹, Jeongmin SON¹, Won Jun KANG²¹Nuclear Medicine Laboratory, Yonsei University Severance Hospital, Seoul, Korea²Department of Nuclear Medicine, Yonsei University Severance Hospital, Seoul, Korea

임상용 Ga-68 표지 방사성의약품의 합성을 위한 자동합성장치 개발

박준영¹, 손정민¹, 강원준²¹연세대학교 세브란스병원 핵의학검사실, ²연세대학교 세브란스병원 핵의학과

ARTICLE INFO

Received August 26, 2023
Revised 1st September 14, 2023
Revised 2nd September 20, 2023
Accepted September 20, 2023

Key words

Automated synthesizer
⁶⁸Ga-DOTATOC
Gallium-68
Quality control
Radiopharmaceuticals

ABSTRACT

The germanium-68/gallium-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) generator has high spatial utilization and requires little maintenance, making it economical and easy to produce. Thus, the frequency of use of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals is rapidly increasing worldwide. Therefore, this study attempted to develop an automated synthesizer for the routine clinical application of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals. The automated synthesizer was based on a fixed tubing system and the structure was designed after adjusting the position of the parts to reflect the synthesis method. Using various components that can be supplied in Korea, the automated synthesizer was manufactured at a much lower price cost than that of a commercialized automated synthesizer sold by companies. ⁶⁸Ga-DOTA-[Tyr3]-octreotide (⁶⁸Ga-DOTATOC) was synthesized to evaluate the performance of the automated synthesizer. ⁶⁸Ga-DOTATOC could be synthesized with about 65% of non-decay corrected yield, and the synthesized ⁶⁸Ga-DOTATOC met all quality control standards. We have synthesized ⁶⁸Ga-DOTATOC more than 100 times, and only faced a few problems caused by mechanical errors. In this study, we successfully developed a simple automated synthesizer for ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals with high reproducibility. As various ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals have recently been developed, it is expected that the automated synthesizer developed in this study will be useful for routine clinical use.

Copyright © 2023 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

서론

현대 의학에서 의료영상(medical imaging)은 환자의 질환을 진단하기 위한 중요한 기법으로 초음파, X-선 촬영, 컴퓨터 단층촬영(computed tomography), 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 단일광자단층촬영(single photon emission computed tomography) 및 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 등의 영상검사가

있다[1-4]. 그중 PET은 체내의 특정 부위에 축적된 방사성 의약품에서 방출되는 감마선을 검출하여 3차원적으로 영상화하는 영상기법으로 생체내에서 일어나는 생화학적 변화를 육안 및 정량적으로 평가할 수 있는 장점이 있다[5, 6]. PET용 방사성의약품은 fluorine-18 (F-18), carbon-11 (C-11), gallium-68 (Ga-68), copper-64 (Cu-64) 등의 양전자를 방출하는 방사성동위원소를 포도당, 아미노산, 항체, 핵산 등에 화학적으로 표지한 의약품으로 종양, 퇴행성뇌질환, 심혈관질환 등의 진단 및 치료반응 평가목적으로 사용되고 있다[7-10].

임상에서 가장 많이 사용되는 양전자 방출 방사성동위원소인 F-18, C-11 등은 의료용가속기(cyclotron)에서 생산된다[11]. 하지만, 의료용가속기는 고가의 장비이고 고에너지의 방

Corresponding author: Won Jun KANG

Department of Nuclear Medicine, Yonsei University Severance Hospital, 50-1

Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

E-mail: mdkwj@yuhs.ac

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2107-8160>

사선을 차폐하기 위해 콘크리트나 납으로 차폐된 대규모 시설이 필요하며 장비의 유지비가 많이 드는 단점이 있다[12]. 이에 비해 Ga-68은 모핵종인 germanium-68 (Ge-68, 반감기 270.8일)의 방사성 붕괴(radioactive decay)에 의해서 만들어지기 때문에 Ge-68을 컬럼에 흡착시켜 만든 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터(generator)에서 쉽게 용출하여 사용할 수 있다[13, 14]. 특히, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터는 의료용가속기에 비해 크기가 작아 공간적 활용도가 높고 유지비가 거의 들지 않아 경제적이다. 생산방식이 간편하기 때문에 세계적으로 Ga-68 표지 방사성의약품의 사용빈도가 급격히 증가하고 있다[15-17]. 국내에서는 2014년 「신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시」를 통해 Ga-68 에도트레오타이드(도타톡) (DOTA-[Tr3]-octreotide, DOTATOC) PET가 신의료기술로 인정되어 신경내분비 종양의 진단, 재발평가, 치료방침 결정에 사용되고 있고, 2021년에는 Ga-68 전립선특이막항원-11 (prostate-specific membrane antigen-11, PSMA-11) PET가 신의료기술로 인정되어 전립선암의 진단 및 병기설정, 치료방침 결정을 위해 사용되고 있다[18,19].

Ga-68은 금속성 방사성동위원소로 생리적조건(physiological conditions)에서 Ga^{3+} 의 산화상태를 띠는 경우 배위결합을 통해 킬레이트(chelator)와 안정적으로 결합할 수 있어 저분자 유기 화합물(small organic molecules)이나 고분자물질(macromolecules)에 간단한 화학반응으로 표지 할 수 있는 장점이 있다[20]. Ga-68 표지 방사성의약품을 만드는 방법은 수기법(manual method)과 자동합성장치를 사용하는 자동합성법(automated synthesis method)으로 나눌 수 있는데, 자동합성법은 다시 1회용 카세트를 사용하는 카세트법(cassette-based system)법과 고정된 튜빙 시스템을 사용하는 방법(fixed tubing system)으로 분류할 수 있다[21]. Ga-68은 68분의 비교적 짧은 반감기를 가지고 있어 빠른 시간 내에 표지되어야 하고, 높은 에너지의 양전자(89%, E_{max} : 1,899 keV, E_{mean} : 890 keV)를 방출하므로 방사성의약품으로 합성 시 작업자의 피폭을 고려해야 한다[22-24]. 특히, 방사성의약품은 임상 적용을 위해 동일한 품질로 반복적으로 생산해야하므로 수기법보다 자동합성법이 선호된다. 이에 본 연구에서는 동일한 품질의 방사성의약품을 지속적으로 생산할 수 있으며 사용이 쉽고 유지보수가 용이한 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치를 개발하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 자동합성장치 제작

1) 형상 및 구조 설계

본 연구에서 개발한 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치는 세척을 통해 시약용기와 튜브의 재사용이 가능한 고정된 튜빙 시스템 방식을 선정하여 제작하였다(Figure 1A). 자동합성장치의 디자인은 solid edge (Siemens Digital Industries Software) 프로그램을 사용하여 설계하였고, 방사성의약품의 합성 방법을 반영하여 부품들의 위치를 조정 후 자동합성장치의 형상 및 구조를 설계하였다. 방사성동위원소 Ga-68은 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터로부터 염산 용액을 사용하여 용출하는데, 주사기를 사용하여 Ga-68을 용출할 수 있도록 주사기 펌프(syringe pump)를 좌측 상단에 배치하였다. 장치에 사용되는 밸브와 튜브는 방사선 및 염산 용액에 의해 부식될 경우 교환이 편리하도록 외부로 노출시켰으며, 합성 반응에 필요한 시약을 보관하는 초사용기는 사용자의 시약 장착이 쉽도록 전면패널 상부에 배치하였다. 초사용기에 장착된 시약은 가스를 사용하여 반응용기로 이동하도록 설계하였으며, 반응용기의 가열과 냉각 및 교환을 모두 수행할 수 있도록 반응기를 설계하였다.

2) 하드웨어 제작

주사기 펌프는 정밀하게 주사기를 움직일 수 있도록 스테핑 모터 드라이버(MD5-HD14; Autronics)를 사용하여 모터를 조절하였으며, 합성장치 전면패널 좌측 상단에 2개를 설치하였다(Figure 1B). Ga-68 표지 방사성의약품의 합성 시 주로 95°C~100°C에서 반응하므로 이를 위해 반응기는 최대 150°C까지 가열이 가능하도록 제작하였으며, 합성반응 후 압축공기를 사용하여 25°C까지 냉각할 수 있도록 제작하였다. 반응기의 온도는 디지털 온도조절계(NUX4; Hanyoung Nux)를 사용하여 조절하였다. 또한 반응용기 내 시약의 교환을 위하여 마그네틱 바를 회전할 수 있도록 교환기를 반응기 내부에 장착하였다. 시약 및 가스의 이동을 조절하기 위한 밸브는 솔레노이드 밸브(Bürkert)를 사용하였고, 튜브는 내약품성이 우수한 polytetrafluoroethylene (PTFE) (Teflon®; Bohlender GmbH) 재질을 사용하였다. 자동합성장치와 제어 프로그램간의 데이터 수신 및 처리는 LS Electric사의 programmable logic controller (PLC; XBM-DN16S)를 사용하였다. 자동합성장치의 전원은 안정적인 전력 공급을 위해 전력공급장치(FDR120-24; Orient Electronics)와 전압조정기(TPR-2N; Hanyoung Nux)로 구성하였으며, 솔레노이드 밸브

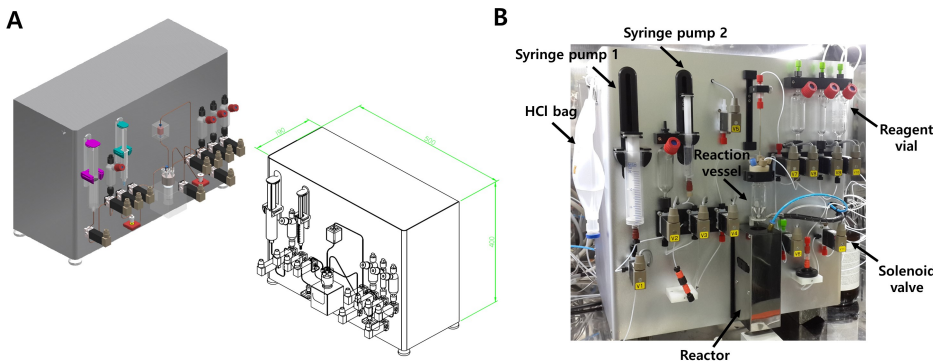


Figure 1. (A) 3D design of gallium-68 (Ga-68) radiopharmaceutical automated synthesizer, (B) photograph of the fixed tubing system-based automated synthesizer for Ga-68 radiopharmaceuticals. Abbreviation: HCl, hydrochloric acid.

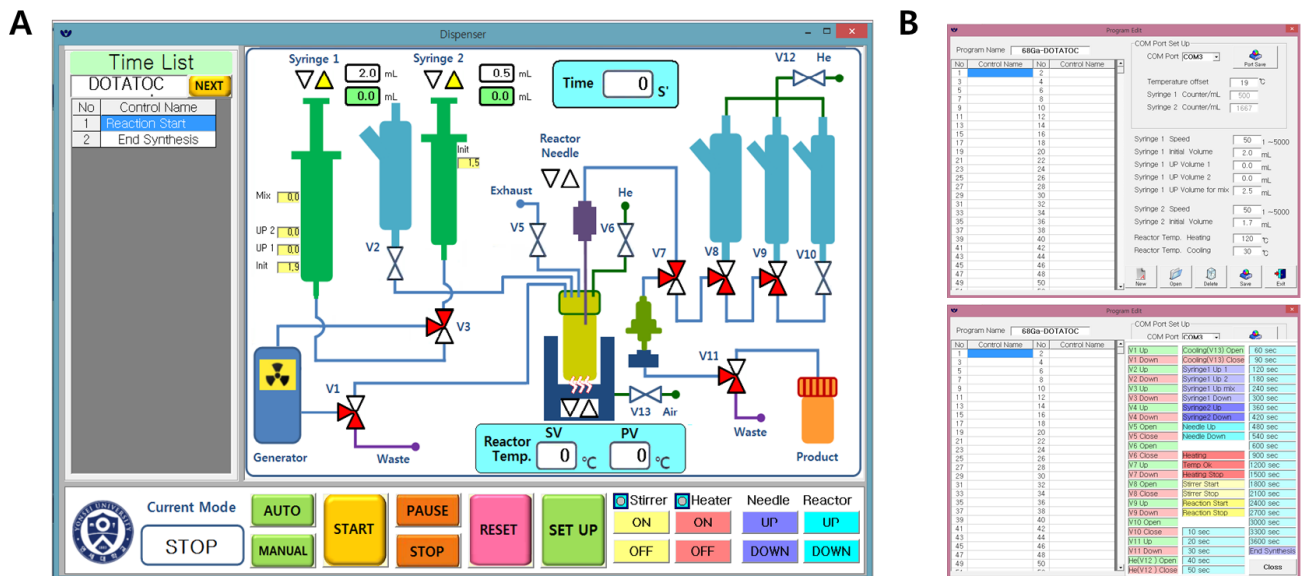


Figure 2. Screenshots of (A) the in-house-developed software interface to operate processes for ⁶⁸Ga-DOTATOC radiosynthesis and (B) sequence set up program.

를 제외한 주요 전자부품들은 강산에 의한 부식 및 손상을 막기 위해 장비 내부에 설치하였다.

3) 구동프로그램 제작

Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치를 제어하는 프로그램은 합성장치의 반응기, 튜브, 밸브, 주사기 펌프, 초작용기의 위치를 실제와 동일하게 형상화하여 디자인하였다 (Figure 2A). 단계별 합성과정 및 수행시간, 반응기의 온도 등 작동 상태를 실시간으로 화면에 나타내어 사용자가 합성과정을 모니터링 할 수 있도록 제작하였다. 특히, 반응기의 온도, 가스의 흐름, 시약의 투입, 주사기 펌프 속도 등의 동작을 제어할 수 있도록 프로그램을 제작하였다. 또한 사용자가 직접 각각의 합성 과정에 대한 시퀀스를 정의할 수 있도록 설계하여 합성 순서, 반응시간, 반응온도 및 주사기 펌프의 속도 등을 조절할 수 있

도록 프로그램을 제작하였다(Figure 2B).

2. 자동합성장치 성능 평가

1) 시약

모든 시약은 Sigma-Aldrich에서 구매하였으며, 추가의 정제 없이 사용하였다. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 제너레이터는 iThemba LABS의 1.11 GBq 제품을 사용하였고, Ga-68의 용출을 위하여 0.6N 염산 용액(Rotem Industries)을 구매하여 사용하였다. DOTATOC 전구물질은 FutureChem에서 구매하였으며, 4-(2-Hydroxyethyl) piperazine-1-ethanesulfonic acid (HEPES)는 GERBU Biotechnik GmbH 제품을 사용하였다. SepPak[®] C18 카트리지는, CM카트리지는, Alumina N 카트리지는 Waters에서 구매하였고, Strata-X 카트리지는 Phenomenex 제품을 사용하였다.

2) ^{68}Ga -DOTATOC의 합성

Ga-68 표지 방사성의약품 자동합성장치의 성능 평가를 위해 ^{68}Ga -DOTATOC 주사액의 생산을 기준으로 평가를 시행하였다. ^{68}Ga -DOTATOC 주사액의 합성방법은 다음과 같다. Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치의 첫번째 주사기 펌프를 사용하여 1.4 mL의 0.6N 염산 용액을 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터에 흘려 용출한 Ga-68 용액은 폐기하였고, 두번째 주사기 펌프를 사용하여 2.5 mL의 0.6N 염산 용액을 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터에 흘려 용출된 Ga-68 용액을 1 mL의 2.5M HEPES 용액이 보관된 반응용기로 이동시켰다. 헬륨가스를 사용하여 200 μL 의 DOTATOC 전구물질을 반응용기에 넣은 후 95°C에서 10분간 반응하였다. 반응용기를 35°C로 냉각시킨 후 헬륨가스로 반응액을 Strata-X 카트리지에 통과시킨 후 잔여 염산용액 및 HEPES를 제거하기 위하여 10 mL의 주사용수(JW Pharmaceutical)를 카트리지에 흘려주었다. 카트리지에 흡착된 ^{68}Ga -DOTATOC은 1 mL의 에탄올(200 Proof, United States Pharmacopeia grade)로 용출한 후 9 mL의 생리식염수(JW Pharmaceutical)와 혼합하였으며, 헬륨가스로 Alumina N 카트리지와 0.22 μm 멸균 필터(Supor[®] AEF; Pall Medical)를 차례로 통과시킨 후 멸균 바이알로 옮겼다.

3. 정도관리

^{68}Ga -DOTATOC 주사액의 정도관리는 유럽 약전(*European pharmacopeia*, 9th Edition 2019, monograph number 2482)의 지침 및 대한민국약전 일반시험법에 따라 성상, 확인 시험, 순도시험(방사화학적이물, 이핵종), 잔류용매시험, 수소이온농도지수(pH), 불용성이물시험, 여과막 완전성 시험, 무균 시험, 엔도톡신시험을 실시하였다.

결 과

1. 자동합성장치의 시스템 평가

제작된 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치의 시스템 평가를 위해 합성장치 프로그램에 입력된 합성 시퀀스의 총 소요시간, 반응기의 가열 및 냉각 온도, 밸브 동작 여부를 확인하였다. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터로부터 Ga-68 용출 시작을 기준으로 무균필터 통과 후 무균 바이알까지 약품이 이동된 시간까지 총 소요시간으로 정의하였으며, ^{68}Ga -DOTATOC 주사액의 합성프로그램을 기준으로 작동 시 총 35 \pm 4.5분(N=50)이 소요되었다. 자동합성장치 제작 후 매일 주기적으로 반응기의 가열 및 냉각온도, 밸브 동작 시험을 한 결과 반응기를 95°C로

가열 시 반응용기 내 온도는 94 \pm 2°C였으며, 35°C로 냉각 시 반응용기 내 온도는 42 \pm 2°C (N=10)였다. 초사용기에 합성반응 시 사용하는 시약과 동일한 부피의 주사용밸브수를 넣은 후 ^{68}Ga -DOTATOC 합성 프로그램으로 합성을 시행하였을 때 솔레노이드 밸브의 작동에 어떠한 문제도 발생되지 않았으며 (N=20), 컴퓨터에 장착된 프로그램과 자동합성장치 간의 오류도 발생하지 않았다.

2. 자동합성장치의 성능 평가

Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치의 프로그램을 사용하여 ^{68}Ga -DOTATOC 합성과정의 시퀀스를 작성한 후 실제 임상적용을 위해 사용하는 시약을 사용하여 자동합성장치의 성능을 평가하였다. 먼저, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터의 Ga-68 용출 범위를 평가하기 위해 제너레이터에 0.6 N 염산용액을 1 mL 씩 흘려주고, 용출되는 각각의 분획을 CRC[®]-15PET 방사능측정기(dose calibrator, Capintec)로 측정하였다(Figure 3). 본 연구에서 사용된 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터는 Ga-68 용출 분획시험 시 초기 1 mL에서는 0.4 \pm 0.1 Mbq (30.0 \pm 10.0 μCi)이 용출되었으며, 두 번째 분획에서는 474.3 \pm 4.8 Mbq (12.8 \pm 0.1 mCi)이 용출되었고, 세 번째 분획에서는 572.4 \pm 8.5 Mbq (15.47 \pm 0.2 mCi)이 용출되었으며, 네 번째 분획에서는 8.5 \pm 3.7 Mbq (1.68 \pm 0.1 mCi)이 용출되었다(N=3). 2개월 및 6개월 후 동일한 방법으로 시험하여 분석 시 용출되는 방사능의 양은 줄었지만 그래프의 피크 위치는 거의 동일하였다. 최적의 용출 용량 조건을 찾기 위해 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치의 주사기 펌프를 사용하여 시험한 결과, 초기 1.4 mL를 0.6N 염산용액으로 용출 후 추가로 2.5 mL를 용출 시 가장 높은 방사능의 Ga-68 (610.5 \pm 18.5 Mbq, 16.5 \pm 0.5 mCi)을 획득할 수 있었다. 25 μg 의 DOTATOC 전구물질을 사용하여 합성 시 344.1 \pm 25.9 Mbq (9.3 \pm 0.7 mCi)의 ^{68}Ga -DOTATOC 주사액을 획득할 수 있었고, 전구물질의 양을 50 μg 으로 증가시켰을 때 384.8 \pm 40.7 Mbq (10.4 \pm 1.1 mCi)으로 생산량이 증가하였다(N=20). 50 μg 의 전구체를 기준으로 표지하였을 때 Strata-X 카트리지와 Alumina N 카트리지에 잔류하는 방사능의 약은 각각 20.7 \pm 7.8 Mbq (0.56 \pm 0.21 mCi), 31.1 \pm 3.3 Mbq (0.84 \pm 0.09 mCi)이었다.

3. 정도관리 평가

Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치를 사용하여 합성된 ^{68}Ga -DOTATOC 주사액의 품질 시험 시 모든 검사에서 임상적용 기준을 만족하였다(Table 1). 성상은 맑고 투명한

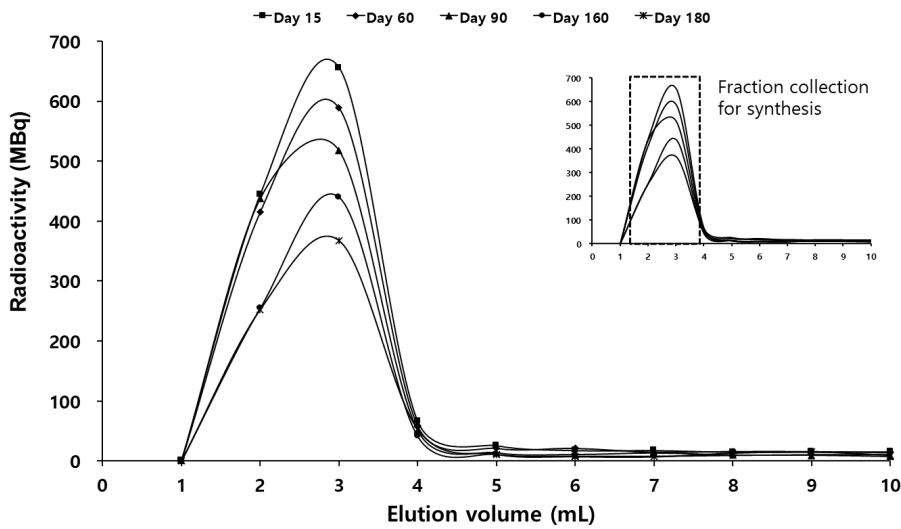


Figure 3. Elution profile and fraction collection from germanium-68/gallium-68 generator.

Table 1. Data summary of the QC for ⁶⁸Ga-DOTATOC

QC Test	Method	Acceptance criteria	Results	Guideline
Appearance	Visual inspection	Clear, colorless solution	Pass	KP, EP
pH	pH meter	4~8	6~7	EP
Radionuclidic identity	Half-life	Ga-68: 62~74 min	67±3 min	EP
	Gamma spectroscopy	511, 1,022, 1,077, 1,883 keV	511 KeV	
Radiochemical purity	Radio-TLC	97% ⁶⁸ Ga (III)	>99%	EP
Radionuclidic purity	Gamma spectroscopy	511 keV≥99.9%	>99.9%	KP, EP
Chemical purity	HPLC	HEPES<200 µg/V	Pass	EP
Residual solvents	Gas chromatography	Ethanol: ≤10% (v/v)	<10% (v/v)	KP, EP
Membrane filter integrity	Bubble point test	Supor [®] AEF (Pall Medical): 46 psi	Pass	EP
Foreign insoluble matter	Visual inspection	No particles	Pass	KP, EP
Bacterial endotoxin	Limulus amoebocyte lysate test	17.5 EU/V _{max}	<17.5 EU/mL	KP, EP
Sterility	Tryptic soy broth at 20°C~25°C	No growth observed after 14 days	Sterile	KP, EP
	Fluid thioglycollate medium at 30°C~35°C			

Abbreviations: QC, quality control; ⁶⁸Ga-DOTATOC, gallium-68 DOTA-[Tyr3]-octreotide; KP, Korean Pharmacopoeia; EP, European Pharmacopoeia; TLC, thin-layer chromatography; HPLC, high performance liquid chromatography; HEPES, 4-(2-Hydroxyethyl) piperazine-1-ethanesulfonic acid; EU, endotoxin units; V, volume; V_{max}, maximum recommended volume in millilitres.

였으며, 불용성이물시험 시 부유물은 관찰되지 않았다. 방사능-박층크로마토그래피(radio-thin layer chromatography)로 방사화학적 순도를 평가하였을 때 ⁶⁸Ga-DOTATOC 주사액의 방사화학적순도는 97% 이상이였으며, 다중파고분석기(multichannel analyzer)로 방사성핵종 순도시험 시 이핵종은 검출되지 않았다. 가스크로마토그래피(gas chromatography)를 사용하여 잔류용매시험 시 에탄올을 제외한 어떠한 유기용매도 검출되지 않았고, 에탄올은 10% 미만으로 검출되어 기준범위를 만족하였다. 방사능측정기로 10분간 방사능을 측정하여 반감기를 산출한 결과 Ga-68의 반감기 기준(62~74분)에 부합하였으며, pH 측정기를 사용하여 pH 측정 시 기준범위(pH 4.0~8.0)를 만족하였다. 무균 시험에서 ⁶⁸Ga-DOTATOC 주사액에서는 어떠한 호기성균, 혐기성균, 및 진균의 증식이 관찰되지 않

았고, 엔도톡신 시험 시 17.5 EU/mL 미만으로 임상적용 기준에 부합하였다.

고 찰

방사성의약품제조소에서 주로 사용되는 외국 기업에서 개발한 방사성의약품 자동합성장치는 성능이 우수하지만 매우 고가이고 고장 시 수리까지 시간이 오래 걸리며 유지보수비가 매우 비싼 단점이 있다. 또한, 국내 기업에서 개발한 자동합성장치는 대부분 F-18 표지 방사성의약품 합성을 위한 용도이거나 카세트법을 적용시킨 자동합성장지만 판매되고 있다. 카세트법은 합성에 필요한 시약 및 소모품이 모두 포함된 1회성 카세트를 사용하므로 사용법이 쉽고 간편하며, 합성반응 종료 후 카세트만

폐기하면 되기 때문에 별도의 세척과정이 없으므로 사용자 편의성이 높다. 또한 규격화된 카세트를 사용하므로 균질한 품질의 약품을 생산할 수 있다. 하지만, 카세트의 가격이 비싼 것이 단점이다. 고정된 튜빙 시스템법이 적용된 자동합성장치는 약품 합성에 필요한 소모품을 모두 준비해야하고, 합성반응 후 반드시 사용된 용기와 튜브를 세척을 해야 하는 번거로움이 있지만 카세트법에 비해 생산비용이 저렴한 장점이 있다. 사용자 편의성과 약품의 균질한 품질성 측면에서 카세트법이 더 우수하지만 카세트법은 제조사에서 최적화된 카세트를 사용해야 하므로 시약 및 합성방법의 수정이 힘들고 합성과정 중 기계적 혹은 프로그램 오류가 발생될 경우 조치할 수 있는 방법이 없다. 하지만 고정된 튜빙 시스템법은 시약 및 소모품을 다변화하여 합성할 수 있고, 문제가 발생될 경우 수기로 합성과정을 진행할 수 있다. 이에 본 연구에서는 국내에서 수급할 수 있는 부품을 사용하여 기존의 상업화된 자동합성장치보다 1/3~1/4가격으로 유지비와 소모품 비용이 적게 드는 고정된 튜빙 시스템법이 적용된 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치를 개발하였다.

방사성의약품 자동합성장치에는 다양한 부품이 사용된다. Ga-68 표지 방사성의약품은 주로 pH 3~4에서 합성반응이 이루어지므로 본 연구에는 시약 및 가스의 이동 시 내약품성이 우수하고 강산에 사용이 가능한 PTFE 재질의 튜브를 사용하였다. Ga-68 표지 방사성의약품 합성 시 초사용기에 담긴 시약들은 밸브를 조절하여 프로그램에 따라 순서대로 반응용기로 이동시켜 각각의 화학반응을 수행한다. 특히, 컴퓨터에 입력된 프로그램에 따라 전기적 신호를 자동합성장치로 전달 시 밸브의 응답 시간은 빨라야 하며, 정확도가 높아야 한다. 또한 밸브는 소모품이므로 자동합성장치 제작 시 설치가 용이해야 하고 고장 시 교체가 편리해야 한다. 다양한 종류의 밸브 중 솔레노이드 밸브는 전류를 흘려 생성된 자기력을 이용하여 밸브를 열고 닫을 수 있기 때문에 응답시간이 빠르고 정확도가 높으며, 유지보수가 편리하여 상용화된 방사성의약품 자동합성장치에 많이 사용되고 있다. 이에 본 연구에서도 비교적 고가이지만 다양한 장점을 가진 솔레노이드 밸브를 사용하여 시약 및 기체의 이동을 조절하였다. 또한 Ga-68 표지 방사성의약품의 합성반응 시 반응액의 pH가 낮고 Ga-68 용출 시 염산을 사용하므로 부식을 방지하기 위해 자동합성장치의 외관은 내식성이 강한 합금소재를 사용하여 제작하였다.

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터의 특성상 Ga-68은 특정 분획에 집중되어 용출된다. 따라서 본 연구에서는 ^{68}Ga -DOTATOC 합성에 앞서 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터로부터 Ga-68 용출 분획시험을 통해 Ga-68의 방사능이 가장 많이 나오는 분획을 최적화하였다.

본 연구에서 사용한 1.11 GBq $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터는 두번째 분획과 세번째 분획에서 가장 많은 Ga-68이 용출되었으며, 네번째 이후 Ga-68은 거의 용출되지 않았다. 이에 주사기 펌프를 사용하여 가장 많은 방사능의 Ga-68을 획득할 수 있는 용출 구간을 찾아 합성과정에 적용하였다. Ga-68은 전구물질과 pH 3~4에서 가장 높은 표지 수율을 나타내는 것으로 보고되고 있다[6, 7]. 본 연구에서 1 mL의 2.5M HEPES 용액과 2.5 mL의 Ga-68 용출액을 혼합 시 pH가 3~3.4로 표지반응에 적합한 pH이었으므로, Ga-68 방사성의약품 합성 시 Ga-68 용출액의 부피는 2.5 mL로 고정하였다. 특히, Ga-68 용출 분획시험 시 Ga-68이 가장 많이 용출되는 최적의 용출 분획은 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터 마다 조금씩 차이가 있었다. 본 연구에서는 iThemba LABS사의 1.11 GBq $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터를 기준으로 첫 번째 용출되는 1.5 mL를 폐기하고 2.5 mL를 획득하였을 때 가장 높은 방사능의 Ga-68을 획득할 수 있었지만, 동일한 제조사의 1.85 GBq $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터의 경우 초기 1.6 ± 0.2 mL를 폐기하고 2.5 mL를 획득하였을 때 가장 높은 방사능을 얻을 수 있었다(N=4). 이에 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터 구매 시 사용 전 반드시 Ga-68 용출 분획시험을 실시하여 최적 용출분획을 찾은 후 사용하는 것을 권장한다.

본 연구에서 제작한 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치는 실제 임상에서 사용하는 방사성의약품을 조제하는 목적으로 만들어졌으므로 동일한 품질의 방사성의약품을 지속적으로 생산할 수 있어야 한다. Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치를 사용하여 합성 시 약 65%의 수율(non-decay corrected yield)로 ^{68}Ga -DOTATOC을 합성할 수 있었으며, 약 100회 이상의 합성을 시행하면서 기계적 오류로 인해 합성 과정에 문제가 생긴 적은 거의 발생하지 않았다. 다만, 잦은 사용으로 인해 온도조절 센서에 이상이 생겨 반응기의 온도가 입력된 값보다 낮아지는 문제점이 발생되었지만, 이는 주기적으로 반응기의 가열 온도를 측정 한 후 프로그램에서 온도의 입력 값을 조절함으로써 해결할 수 있었다. 또한 Ga-68 방사성의약품 전용 자동합성장치를 사용하여 합성된 방사성의약품은 모든 정도관리 시험 기준을 만족하였다. 본 연구에서 제작한 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치는 외국 기업에서 판매하는 상업화된 자동합성장치보다 가격이 매우 저렴하고 국내 부품을 사용하기 때문에 유지보수 비용이 저렴한 장점이 있다. 또한, 고정된 튜빙 시스템법을 적용하여 생산비용을 절감할 수 있고, lutetium-177이나 indium-111 등과 같은 금속 방사성동위원소 표지 방사성의약품 개발에도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 최근 다양한 Ga-68 표지 방사성의약품이 개발되

고 있고 임상적용 빈도가 높아지고 있으므로 향후 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치는 임상에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

요약

Germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) 제너레이터는 의료용가속기에 비해 크기가 작아 공간적 활용도가 높고 유지비가 저렴하고, Ga-68 표지 방사성의약품의 생산방식이 간편하기 때문에 세계적으로 사용빈도가 급격히 증가하고 있다. 이에 본 연구에서는 제작비용이 낮으며 사용이 쉽고 유지보수가 용이한 Ga-68 표지 방사성의약품 전용 자동합성장치를 개발하고자 하였다. 본 연구에서 개발한 자동합성장치에 사용된 부품들은 대부분 국내에서 생산된 제품들을 사용하여 생산 단가를 낮추었고, 자체 구동프로그램을 개발하여 사용자 편의성을 높였다. 또한, 자동합성장치의 시스템 평가를 통해 작동에 이상이 없음을 확인하였고, ^{68}Ga -DOTA-[Tyr3]-octreotide 합성 프로그램을 사용하여 조제 시 안정된 표지 수율과 임상적용 기준을 만족하는 품질관리 결과를 획득하였다. 최근 다양한 Ga-68 표지 방사성의약품이 개발되고 있어 본 연구를 통해 개발한 방사성의약품 전용 자동합성장치는 추후 보다 유용하게 사용될 것으로 사료된다.

Funding: None

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Park JY¹, Clinical laboratory technologist; Son J¹, Clinical laboratory technologist; Kang WJ², Professor.

Author Contributions

- Conceptualization: Kang WJ.
- Data curation: Son J.
- Formal analysis: Son J.
- Methodology: Park JY.
- Software: Park JY.
- Validation: Park JY.
- Investigation: Park JY.
- Writing - original draft: Park JY.
- Writing - review & editing: Kang WJ.

Ethics approval

This article does not require IRB/IACUC approval because there are no human and animal participants.

ORCID

Jun Young PARK <https://orcid.org/0000-0003-3403-2767>
Jeongmin SON <https://orcid.org/0009-0007-4762-7942>
WonJun KANG <https://orcid.org/0000-0002-2107-8160>

REFERENCES

1. Pichler BJ, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging: the next generation of multimodality imaging? *Semin Nucl Med.* 2008;38:199-208. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.02.001>
2. Spencer SS, Theodore WH, Berkovic SF. Clinical applications: MRI, SPECT, and PET. *Magn Reson Imaging.* 1995;13:1119-1124. [https://doi.org/10.1016/0730-725x\(95\)02021-k](https://doi.org/10.1016/0730-725x(95)02021-k)
3. Filippou V, Tsoumpas C. Recent advances on the development of phantoms using 3D printing for imaging with CT, MRI, PET, SPECT, and ultrasound. *Med Phys.* 2018;45:e740-e760. <https://doi.org/10.1002/mp.13058>
4. Voss SD. SPECT/CT, PET/CT and PET/MRI: oncologic and infectious applications and protocol considerations. *Pediatr Radiol.* 2023;53:1443-1453. <https://doi.org/10.1007/s00247-023-05597-7>
5. Berger A. How does it work? Positron emission tomography. *BMJ.* 2003;326:1449. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1449>
6. Shukla AK, Kumar U. Positron emission tomography: an overview. *J Med Phys.* 2006;31:13-21. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.25665>
7. Mason C, Gimblet GR, Lapi SE, Lewis JS. Novel tracers and radio-nuclides in PET imaging. *Radiol Clin North Am.* 2021;59:887-918. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2021.05.012>
8. Lau J, Rousseau E, Kwon D, Lin KS, Bénard F, Chen X. Insight into the development of PET radiopharmaceuticals for oncology. *Cancers (Basel).* 2020;12:1312. <https://doi.org/10.3390/cancers12051312>
9. Zhu J, Song X, Zhang J. Development of amino acid-based radiopharmaceuticals for tumor imaging. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18:561-583. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160428115446>
10. Lin M, Paolillo V, Le DB, Macapinlac H, Ravizzini GC. Monoclonal antibody based radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Curr Probl Cancer.* 2021;45:100796. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2021.100796>
11. Rong J, Haider A, Jeppesen TE, Josephson L, Liang SH. Radiochemistry for positron emission tomography. *Nat Commun.* 2023;14:3257. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36377-4>
12. Wang Y, Chen D, Augusto RDS, Liang J, Qin Z, Liu J, et al. Production review of accelerator-based medical isotopes. *Molecules.* 2022;27:5294. <https://doi.org/10.3390/molecules27165294>
13. Velikyan I. Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development. *Theranostics.* 2013;4:47-80. <https://doi.org/10.7150/thno.7447>
14. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application. *J Nucl Med.* 2007;48:1741-1748. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040378>
15. Nelson BJB, Andersson JD, Wüest F, Spreckelmeyer S. Good practices for ^{68}Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm*

- Chem. 2022;7:27. <https://doi.org/10.1186/s41181-022-00180-1>
16. Velikyan I. ⁶⁸Ga-based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 2015;20:12913-12943. <https://doi.org/10.3390/molecules200712913>
 17. Banerjee SR, Pomper MG. Clinical applications of Gallium-68. *Appl Radiat Isot*. 2013;76:2-13. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.01.039>
 18. Kang KW. Functional imaging and peptide receptor radionuclide therapy for pancreatic neuroendocrine tumor. *Korean J Pancreas Biliary Tract*. 2021;26:10-14. <https://doi.org/10.15279/kpba.2021.26.1.10>
 19. Hong JH. An update of prostate-specific membrane antigen theranostics in prostate cancer. *Korean J Urol Oncol*. 2022;20:207-222. <http://doi.org/10.22465/kjuo.2022.20.4.207>
 20. Shetty D, Lee YS, Jeong JM. (⁶⁸Ga)-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Nucl Med Mol Imaging*. 2010;44:233-240. <https://doi.org/10.1007/s13139-010-0056-6>
 21. Lepareur N. Cold kit labeling: the future of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:812050. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812050>
 22. Kumar K. The current status of the production and supply of gallium-68. *Cancer Biother Radiopharm*. 2020;35:163-166. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.3301>
 23. Seemann J, Waldron B, Parker D, Roesch F. DATATOC: a novel conjugate for kit-type ⁶⁸Ga labelling of TOC at ambient temperature. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017;1:4. <https://doi.org/10.1186/s41181-016-0007-3> Erratum in: *EJNMMI Radiopharm Chem* 2018;3:13.
 24. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al.; Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1049-1062. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1407-3>