(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0045945
(43) 공개일자 2025년04월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) *A61K 51/08* (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/0482 (2013.01)
A61K 51/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0129523
(22) 출원일자 2023년09월26일
심사청구일자 2023년09월26일

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
오승준
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88
김재승
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이명진

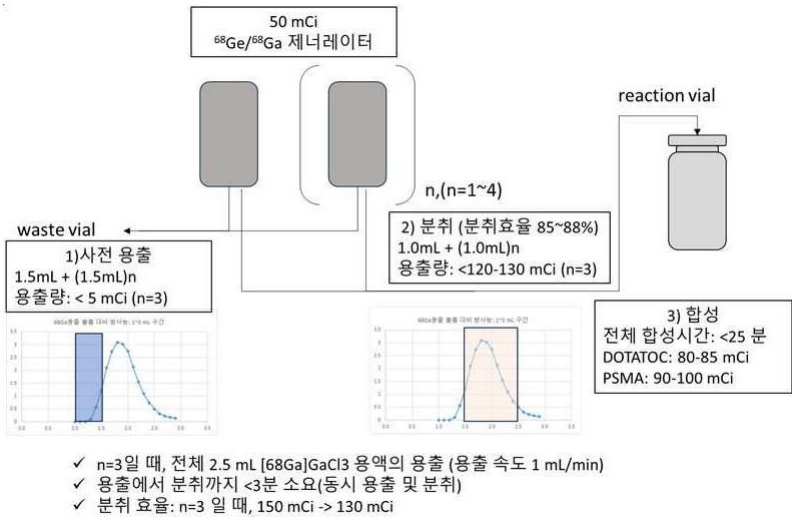
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **다중 제너레이터를 이용한 방사성의약품 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 2개 이상의 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터에서 최대 방사능량이 용출되는 용출 구간에서만 방사성핵종을 포함하는 용출액을 분취하여 별도의 농축 및 정제과정 없이 방사성핵종-표지 방사성의약품을 합성하는 방법으로, 별도의 농축 및 정제과정이 필요 없어 짧은 시간에 고농도 및 고순도의 방사성핵종-표지 방사성의약품을 제조할 수 있어 방사성을 이용한 치료 및 진단에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07B 59/002 (2013.01)
C07B 59/008 (2013.01)
(72) 발명자
이상주
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

고나래
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039450
과제번호	HR18C0016030023
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원육성
연구과제명	뇌질환 및 암 정밀분자영상 의약품 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	서울아산병원
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간의 용출액을 2개 이상의 제너레이터에서 분취하는 단계; 및

(b) 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액과 킬레이트제(chelator)를 반응시키는 단계를 포함하는 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조방법으로서,

상기 방사성핵종의 반감기는 24시간 이하인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방사성핵종은 ^{99m}Tc, ^{68}Ga, 또는 ^{188}Re인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제너레이터는 ^{99}Mo/^{99m}Tc 제너레이터, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터, 또는 ^{188}W/^{188}Re 제너레이터인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제너레이터는 2 내지 5개인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 (a) 단계에서 용출 구간은 1 내지 3 mL인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 (a) 단계에서 분취한 용출액의 부피는 2 내지 5 mL인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 방사성의약품 제조방법은 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액을 농축 및 정제하는 단계를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 (b) 단계에서 pH는 3 내지 4인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 킬레이트제는 DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC, PSMA-11, 및 FAPI로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 방사성의약품은 ^{68}Ga-DOTATOC 또는 ^{68}Ga-PSMA-11인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 제조방법은 자동합성장치에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 자동합성장치에서 반응액 및 세척액은 0.1 내지 0.5 ㎜/초 속도로 이송되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간에서 분취한 용출액을 포함하는 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조용 키트로서,

상기 용출액은 2개 이상의 제너레이터에서 분취한 것이고,

상기 방사성핵종의 반감기는 24시간 이하인 것을 특징으로 하는, 키트.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 방사성핵종은 ^{99m}Tc, ^{68}Ga, 또는 ^{188}Re인 것을 특징으로 하는, 키트.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 제너레이터는 $^{99}Mo/^{99m}Tc$ 제너레이터, $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터, 또는 $^{188}W/^{188}Re$ 제너레이터인 것을 특징으로 하는, 키트.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 제너레이터는 2 내지 5개인 것을 특징으로 하는, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 다중 제너레이터를 이용한 방사성의약품 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] ^{68}Ga-Gallium은 68분의 반감기를 가지며, 1.92 MeV의 양전자 에너지를 방출하여 최근에 가장 많이 핵의학 검사에 사용되는 양전자방출단층촬영이 가능한 방사성동위원소이다. ^{68}Ga은 271일의 반감기를 가지는 ^{68}Ge이 장착된 컬럼을 보유한 제너레이터에서 특정 농도의 염산용액을 이용하여 용출을 통해 얻을 수 있다.

[0004] ^{18}F-Fluoride, ^{11}C-carbon과 같은 대부분의 양전자방출단층촬영용 방사성동위원소는 사이클로트론이라고 하는 입자가속기를 가동하여 얻은 핵반응을 통해 방사성동위원소를 얻어야 하므로, 고가의 입자가속기 및 관련 설비와 방사성의약품 제조설비를 갖추어야 한다. ^{18}F-Fluoride와 같은 방사성동위원소의 경우 사이클로트론에서 $^{18}O/^{18}F$-target 용량에 따라 다르기는 하지만 일반적으로 2시간 정도의 양성자 빔(beam) 조사에 의해 2~3 Ci 정도의 방사능량을 얻을 수 있으며, 친핵성치환반응 같은 화학반응을 통해 30~50% 정도의 방사화학적 수율로 ^{18}F-표지 방사성의약품을 다량으로 얻을 수 있는 장점이 있다.

[0005] 상기와 같은 과정을 통해 일반적인 환자 1인당 투여량인 10 mCi 기준으로 1번의 제조배치에서 약 20~30명분의 환자 검사가 가능한 양의 ^{18}F-Fluoride 표지 방사성의약품을 얻고 있다.

[0006] 그에 반해 ^{68}Ga은 1개의 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터만 구비하더라도 하루에 2~3차례 용출하여 ^{68}Ga을 용출하여 얻을 수 있는 장점이 있으나, 1번의 제조배치에서 얻을 수 있는 ^{68}Ga의 방사능량은 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터의 용량에 한정될 수밖에 없고, 시판중인 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터는 5 mL 정도 용출할 경우 방사능량은 50 mCi 정도 용출되므로, 실제 1회 평균 용출량은 제너레이터의 사용기한 내(약 6개월)에 30~45 mCi 정도에 불과하다.

[0007] 또한 시판 중인 50 mCi 용량의 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터의 사용 초기 단계에서조차 한 번의 용출로 얻을 수 있는 방사성동위원소의 양은 40~50 mCi 정도이기 때문에, 이를 이용하여 최종적으로 제조된 ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 방사능 양도 20~30 mCi에 불과하여 검사시간을 고려하면 1배치 제조로 환자 2~3명 정도만 검사가 가능하다는 단점이 있다.

[0008] ^{18}F-표지 방사성의약품과 같이 1배치 제조로 다수의 환자 검사를 위한 고방사능을 얻기 위하여 100 mCi이상의 대용량 제너레이터를 사용하는 방법도 있으나 고가의 제너레이터 가격으로 인해 비현실적이다. 가격 및 제너레이터 운영 등 경제적 측면을 고려한 현실적인 방법으로 제시된 것이 2개 정도의 여러 개의 제너레이터를 합쳐서 사용하여 1번의 제조배치에서 다량의 ^{68}Ga의 방사능량을 얻는 방법도 개발되었으나 여러 단점으로 거의 사용되고 있지 않다.

[0009] 결국 1개 또는 2개 정도의 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터로부터 최대한 많은 양의 ^{68}Ga 방사성동위원소의 양을 얻기 위해서는 용출액을 5 mL 이상, 최대 7 mL까지 증가시켜야 하나, 이 경우 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터에서 ^{68}Ge, Zn, Fe 등의

금속성 불순물이 동시에 용출될 수 있다는 문제가 있다.

[0010] 특히, ^{68}Ge은 반감기가 270일인 장반감기 방사성동위원소로서 인체 내에 유입될 경우 장기간 동안 방사능 피폭이 발생할 수 있으므로, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 제조회사에서는 한번에 5 mL 이상 용출하지 않도록 권장하고 있다.

[0011] 더불어 Zn(아연), Fe(철) 등의 금속성 불순물의 경우, ^{68}Ga이 표지되어야 하는 킬레이트제에 경쟁(competition) 결합을 할 수 있어, 방사화학적 표지 수율과 순도가 감소되는 문제가 있다.

[0012] 이러한 문제점들을 해결하기 위해, ^{68}Ga과 이들 방사성/금속성 불순물들의 흡착 차이를 이용하는 이온 교환 수지를 이용한 농축과 정제 방법이 사용되고 있다 (대한민국 공개특허 제10-2005-0119205호, 등록특허 제10-2490458호).

[0013] 일반적으로 ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 제조는 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터로부터 얻어진 $^{68}GaCl_3$, ^{68}Ga이 표지되는 킬레이트제가 결합된, 전구물질 및 반응액의 pH조절을 위한 버퍼 용액으로 구성되며, 전체 부피는 다수의 문헌에서 4~5 mL 이내로 이루어진다.

[0014] 여기서 버퍼는 아세테이트(sodium acetate)버퍼 또는 HEPES 버퍼가 사용되며, HEPES 버퍼가 pH 완충 역할은 더 우수하지만 파악되지 못한 독성 등으로 인하여 방사성의약품 제조 후 반드시 제거되어야 한다.

[0015] 1개의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터로부터 용출되는 ^{68}Ga의 최대 부피는 5 mL 내외이므로, 전구물질 및 버퍼용액을 추가할 경우 총 반응액의 부피는 7~8 mL에 도달하게 되어 상기 두 버퍼의 pH 조절 범위를 벗어날 수 있으며, 과량의 반응액 부피로 인하여 방사성동위원소 표지 수율 저하가 발생할 수 있다.

[0016] 따라서, 기존의 다수의 제너레이터에서 용출한 ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 합성법은 이온 교환 수지 등을 이용하여 ^{68}Ga 용출액을 최대한 작은 용액 부피로 농축을 하고, 5 M과 같은 고농도 NaCl 용액 또는 강산(strong acid) 등으로 재용출하여 pH 조절 후 방사성동위원소 표지 반응에 사용하였다.

[0017] 그러나, 이러한 합성법은 고방사능 ^{68}Ga을 얻기 위하여 2~3개의 다수의 제너레이터를 합쳐서 사용하더라도 추가된 이온교환 수지를 사용하여 농축 및 회수 후 얻어지는 실제 최종 ^{68}Ga 방사능량이 최초 제너레이터의 용출량 대비 효율적이지 못하며, 농축에만 10~20분의 시간이 소요되므로, 67분의 짧은 반감기를 가지는 ^{68}Ga 방사성동위원소의 특성상 비효율적이다. 또한, 많은 양의 방사성동위원소를 얻기 위하여 용출 부피를 5 mL 이상까지 증가시킬 경우, ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 제조 수율을 저하시킬 뿐만 아니라 체내에 유입될 경우 방사능 피폭이 발생할 수도 있는 장반감기 방사성동위원소인 ^{68}Ge, Fe(철), Zn(아연), Co(코발트) 등의 금속성 불순물이 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터에서 용출될 수 있는 문제가 있다.

[0018] 따라서, 번거롭고 오랜 시간이 소요되는 농축, 재용출, pH 조정 등의 추가적인 공정 없이 다수의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터를 사용하여 짧은 시간 내에 고방사능의 ^{68}Ga을 얻을 수 있는 새로운 용출법에 대한 연구가 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0020] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2005-0119205호

(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제10-2490458호

비특허문헌

[0021] (비특허문헌 0001) J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm. 2016; 33(3): 268-277.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0022] 핵의학 검사에 사용되는 방사성동위원소 제너레이터(generator)는 공통적으로 긴 반감기(long half-life)를 가지는 모핵종(parent radionuclide)이 탑재된 컬럼(column)을 가지고 있으며, 시간이 경과함에 따라 방사성 붕괴(radioactive decay)에 의해 컬럼에서 모핵종이 딸핵종(daughter radionuclide)을 생성하고, 모핵종과 딸핵종의 컬럼에 대한 흡착 정도의 차이를 이용하여 딸핵종만을 용출하는 공통적인 원리를 이용하고 있다. 따라서, 모핵종이 탑재된 컬럼의 방사능량에 따라 용출되는 딸핵종의 방사능량이 결정되므로, 많은 양의 딸핵종을 얻기 위해서는 용출 부피가 증가하도록 최대 용출 부피로 용출해야되나, 이 경우 불순물이 유입되는 문제가 있었다.

[0023] 이에, 본 발명자들은 우선 방사능 용출 부피 대비 방사능량의 패턴을 분석하여 전체 용출 부피 중 극히 일부분에서만 방사능, 즉 딸핵종이 용출되는 반면, 대부분의 용출 부피 구간에서는 딸핵종이 거의 존재하지 않는 것을 확인하였고, 이를 기반으로 딸핵종이 용출되는 특정 구간만을 분취한 결과, 종래 방법과 비교하여 방사성 핵종이 표지된 방사성의약품의 제조시간이 50% 절감되고, 방사능량은 4배 이상 향상된 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0024] 본 발명의 목적은 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조방법을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 다른 목적은 방사성의약품을 간편하게 제조할 수 있는 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조용 키트를 제공하는 것이다.

[0027] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로 부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0029] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간의 용출액을 2개 이상의 제너레이터에서 분취하는 단계; 및 (b) 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액과 킬레이트제(chelator)를 반응시키는 단계를 포함하는 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조방법으로서, 상기 방사성핵종의 반감기는 24시간 이하인 것을 특징으로 하는, 방법을 제공한다.

[0030] 또한, 본 발명은 제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간에서 분취한 용출액을 포함하는 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조용 키트로서, 상기 용출액은 2개 이상의 제너레이터에서 분취한 것이고, 상기 방사성핵종의 반감기는 24시간 이하인 것을 특징으로 하는, 키트를 제공한다.

[0031] 본 발명의 일 구현 예로, 상기 방사성핵종은 ^{99m}Tc, ^{68}Ga, 또는 ^{188}Re일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0032] 본 발명의 다른 구현 예로, 상기 제너레이터는 ^{99}Mo/^{99m}Tc 제너레이터, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터, 또는 ^{188}W/^{188}Re 제너레이터일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0033] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 제너레이터는 2 내지 5개일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0034] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 (a) 단계에서 용출 구간은 1 내지 3 mL일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액의 부피는 2 내지 5 mL일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0036] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 방사성의약품 제조방법은 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액을 농축 및 정제하는 단계를 포함하지 않을 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0037] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 (b) 단계에서 pH는 3 내지 4일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0038] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 킬레이트제는 DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC, PSMA-11, 및 FAPI로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 방사성의약품은 ^{68}Ga-DOTATOC 또는 ^{68}Ga-PSMA-11일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0040] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 제조방법은 자동합성장치에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0041] 본 발명의 또 다른 구현 예로, 상기 자동합성장치에서 반응액 및 세척액은 0.1 내지 0.5 mm/초 속도로 이송될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

발명의 효과

[0043] 본 발명은 2개 이상의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터에서 최대 방사능량이 용출되는 용출 구간에서만 방사성핵종을 포함하는 용출액을 분취하여 별도의 농축 및 정제과정 없이 방사성핵종-표지 방사성의약품을 합성하는 방법으로, 별도의 농축 및 정제과정이 필요 없어 짧은 시간에 고농도 및 고순도의 방사성핵종-표지 방사성의약품을 제조할 수 있어 방사성을 이용한 치료 및 진단에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터에서 0~6 mL 용출 시 얻어지는 ^{68}Ga 방사능량을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 2는 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터의 0~2.9 mL 용출 구간에서 0.1 mL 단위로 ^{68}Ga 방사능량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 3은 이온교환 수지를 이용하여 방사성핵종이 표지된 방사성의약품을 제조하는 종래의 방사성의약품 제조 공정을 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 4는 다수의 제너레이터를 사용하여 분취한 ^{68}Ga을 사용하여 적정 pH인 pH=3.3~3.6 구간에서 합성한 ^{68}Ga-DOTATOC의 분석 크로마토그램을 나타낸 도면이다.

도 5는 다수의 제너레이터를 사용하여 분취한 ^{68}Ga을 사용하여 적정 pH 구간 외에서 합성한 ^{68}Ga-DOTATOC의 분석 크로마토그램을 나타낸 도면이다.

도 6은 이온교환 수지를 사용하지 않고 특정 용출 부피 구간을 분취하여 방사성핵종이 표지된 방사성의약품을 제조하는 본 발명의 실시예에 따른 방사성의약품 제조 공정을 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 7은 ^{68}Ga-PSMA-11 제조를 위한 자동합성장치의 전체적인 개요도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본 발명자들은 방사능 용출 부피 대비 방사능량의 패턴을 분석하여 전체 용출 부피 중 극히 일부분에서만 방사능, 즉 딸핵종이 용출되는 반면, 대부분의 용출 부피 구간에서는 딸핵종이 거의 존재하지 않는 것을 확인하였고, 딸핵종이 용출되는 특정 구간만을 분취한 결과, 종래 방법과 비교하여 제조시간이 50% 절감되고, 방사능량은 4배 이상 향상된 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0048] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0050] 본 발명은 (a) 제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간의 용출액

을 2개 이상의 제너레이터에서 분취하는 단계; 및

[0051] (b) 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액과 킬레이트제(chelator)를 반응시키는 단계를 포함하는 방사성핵종 표지된 방사성의약품 제조방법을 제공한다.

[0052] 본 발명은 제너레이터의 전체 용출 구간 중 제너레이터에서 용출된 방사서핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 특정 용출 구간만을 분취하여 방사성의약품을 합성하므로, 종래 방법과 비교하여 짧은 시간 내에 동등하거나 그 이상의 방사성의약품을 합성할 수 있으므로, 반감기가 짧은 방사성핵종을 사용하는 방사성의약품을 특히 효율적으로 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 상기 방사성핵종의 반감기는 24시간 이하일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0053] 본 발명에서, "방사성핵종(radionuclide)"은 방사능을 가지는 동위원소를 의미하는 것으로, 방사성 동위원소라고도 하며, 예를 들어, ^{99m}Tc(반감기: 6시간), ^{68}Ga(반감기: 68분), 또는 ^{188}Re(반감기: 17시간) 등을 포함할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 방사성핵종은 ^{68}Ga일 수 있다.

[0054] 본 발명에서 "제너레이터(generator)"는 방사성핵종을 쉽게 사용할 수 있도록 납으로 차폐한 통안에 긴반감기를 가진 모핵종(mother nuclide)를 칼럼 위에 올려놓은 형태로, 모핵종이 붕괴하면서 생산하는 딸핵종(daughter nuclide)를 적당한 용매로 용출시켜 사용할 수 있게 한 장치로, 예를 들어, 상기 제너레이터는 ^{99}Mo/^{99m}Tc 제너레이터, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터, 또는 ^{188}W/^{188}Re 제너레이터일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 제너레이터는 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0055] 본 발명에 있어서, 상기 제너레이터는 2 내지 5개, 3 내지 5개, 4 내지 5개, 2 내지 4개, 2 내지 3개, 3 내지 4개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 2개 또는 3개일 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 방사성의약품의 제조 과정에서 요구되어지는 반응액의 pH 조건을 유지하는 범위 내에서 제너레이터의 개수는 당업자에 의해 적절하게 조절될 수 있다.

[0056] 본 발명에 있어서, 상기 (a) 단계에서 용출 구간은 1 내지 3 mL, 1 내지 2.9 mL, 1 내지 2.8 mL, 1 내지 2.7 mL, 1 내지 2.6 mL, 1 내지 2.5 mL, 1 내지 2.4 mL, 1 내지 2.3 mL, 1 내지 2.2 mL, 1 내지 2.1 mL, 1 내지 2 mL, 1.3 내지 3 mL, 1.3 내지 2.9 mL, 1.3 내지 2.8 mL, 1.3 내지 2.7 mL, 1.3 내지 2.6 mL, 1.3 내지 2.5 mL, 1.3 내지 2.4 mL, 1.3 내지 2.3 mL, 1.3 내지 2.2 mL, 1.4 내지 3 mL, 1.4 내지 2.9 mL, 1.4 내지 2.8 mL, 1.4 내지 2.7 mL, 1.4 내지 2.6 mL, 1.4 내지 2.5 mL, 1.4 내지 2.4 mL, 1.5 내지 3 mL, 1.5 내지 2.9 mL, 1.5 내지 2.8 mL, 1.5 내지 2.7 mL, 1.5 내지 2.6 mL, 1.5 내지 2.5 mL, 1.5 내지 2.4 mL, 1.6 내지 3 mL, 1.6 내지 2.9 mL, 1.6 내지 2.8 mL, 1.6 내지 2.7 mL, 1.6 내지 2.6 mL, 1.6 내지 2.5 mL, 또는 1.6 내지 2.4 mL일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 제너레이터에서 용출되는 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간이라면 모두 이용될 수 있다.

[0057] 본 발명에서 상기 "용출 구간"이란 최대 방사능량을 얻기 위하여 제너레이터에서 방사성핵종 용출시 사용하는 용리액의 부피 구간을 의미하는 것이다.

[0058] 상기 용출 구간은 예를 들어, 제너레이터에서 용출되는 방사성핵종의 방사능량의 90 내지 95%인 특정 용출 구간으로서, 1 내지 3 mL인 용출 구간을 분취한다는 것은 제너레이터에 용리액 1 mL를 주입하여 용출된 용출액은 버린 다음(용출 구간: 0 내지 1mL), 용리액 2 mL를 주입하여 용출된 용출액만을 분취(용출 구간: 1 내지 3 mL)하는 것을 의미한다.

[0059] 본 발명에 있어서, 상기 (a) 단계에서 분취한 용출액의 부피는 2 내지 5 mL, 2 내지 4.5 mL, 2 내지 4 mL, 2 내지 3 mL, 2 내지 2.5 mL, 2.5 내지 5 mL, 2.5 내지 4.5 mL, 2.5 내지 4 mL, 2.5 내지 3 mL, 3 내지 5 mL, 3 내지 4.5 mL, 3 내지 4 mL, 3 내지 3.5 mL, 3.5 내지 5 mL, 3.5 내지 4.5 mL, 3.5 내지 4 mL, 4 내지 5 mL, 4 내지 4.5 mL, 2 mL, 2.5 mL, 3 mL, 3.5 mL, 4 mL, 4.5 mL, 또는 5 mL일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 복수개의 제너레이터에 분취한 용출액을 모두 합친 것으로, 방사성의약품의 제조 과정에서 요구되어지는 pH 조건을 유지할 수 있는 범위 내에서 버퍼(buffer) 용액의 부피를 고려하여, 당업자에 의해 적절하게 조절될 수 있다.

[0060] 본 발명에 있어서, 상기 방사성의약품 제조방법은 제너레이터에서 용출되는 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 특정 용출 구간만을 분취하여 방사성의약품을 제조하므로, 상기 (a) 단계에서 제조 효율을 향상시키기 위해 종래 제조 과정에서 필수적이었던 분취한 용출액을 농축 및 정제하는 단계를 포함하지 않을 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 용출 속도 및 용출 부피를 증가시키기 위해 이온 교환 수지를 이용하여 농축 및 정제

하는 추가적인 단계 없이 방사성의약품을 제조하므로, 60분 이상 걸렸던 제조 시간이 30분 이하로 단축되었다.

[0061] 본 발명에 있어서, 방사성의약품의 제조 수율은 pH 조건에도 영향을 받을 수 있으므로, 제너레이터에서 분취한 용출액, 킬레이트제, 버퍼 용액 등이 혼합된 상기 (b) 단계에서 최종 반응 용액의 pH는 3 내지 4, 3 내지 3.9, 3 내지 3.8, 3 내지 3.7, 3 내지 3.6, 3 내지 3.5, 3 내지 3.4, 3 내지 3.3, 3 내지 3.2, 3 내지 3.1, 3.1 내지 3.9, 3.1 내지 3.8, 3.1 내지 3.7, 3.1 내지 3.6, 3.1 내지 3.5, 3.1 내지 3.4, 3.1 내지 3.3, 3.1 내지 3.2, 3.2 내지 3.8, 3.2 내지 3.7, 3.2 내지 3.6, 3.2 내지 3.4, 3.2 내지 3.3, 3.3 내지 3.7, 3.3 내지 3.6, 3.3 내지 3.5, 3.3 내지 3.4, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 또는 4일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0062] 본 발명에 있어서, 상기 킬레이트제는 DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC, PSMA-11, 및 FAPI로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 방사성핵종과 결합되어 방사성의약품의 제조에 사용되는 킬레이트제라면 모두 포함될 수 있다.

[0063] 본 발명에서, “킬레이트제(chelator)”는 방사성동위원소인 ^{68}Ga 등이 (배위)결합할 수 있는 화합물로서 방사성동위원소와 의약품 사이를 연결하는 화합물을 의미한다.

[0064] 본 발명에서 “방사성의약품(radiopharmaceutical)”은 약물분자(pharmaceuticals) 부분과 방사성핵종(radionuclide) 부분으로 이루어져 있으며, 약물분자 자체의 약리적인 효과를 이용하는 일반 의약품과 다르게 방사성의약품은 방사성핵종에서 발생하는 방사선이 약효와 부작용의 원인이 되며, 약물분자는 방사성핵종을 원하는 장기 또는 조직으로 운반하는 타겟팅(targeting)/운반체(carrier)의 역할을 한다. 방사성의약품은 어떤 방사성핵종을 표지하였느냐에 따라 진단용과 치료용으로 나눠진다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 방사성의약품은 ^{68}Ga-DOTATOC 또는 ^{68}Ga-PSMA-11일 수 있다.

[0065] 본 발명에 있어서, 상기 제조방법은 자동합성장치에서 수행될 수 있으며, 상기 자동합성장치는 상업적으로 이용가능한 GE Health healthcare의 TRACERLab FX-FN, FastLab 1&2을 포함하여 Trasis AIO series, Neptis, Scintomics, Raytest 등에서 공급되는 자동합성장치 등을 사용할 수 있다.

[0066] 상기 자동합성장치는 그 안에서 방사화학이 수행되며, 방사성의약품 합성을 수행하도록 장치에 고정되어 있거나 일회용인 "카세트"를 포함한다. 상기 카세트는 통상적으로 유체 경로, 반응 용기, 및 시약 바이알(vial)을 수납하기 위한 포트, 뿐만 아니라 방사성의약품 합성-후 정제 단계에 사용되는 임의의 고체-상 추출 카트리지 등을 포함할 수 있으며, 선택적으로, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 연결될 수도 있다.

[0067] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 자동합성장치를 이용하여 방사성의약품을 제조할 경우, 고체-상 추출 카트리지(예를 들어, C_{18} Sep-Pak cartridge)에 방사성의약품을 효율적으로 포집하고 세척하기 위하여 반응액 및 세척액은 0.1 내지 0.5 mm/초, 0.1 내지 0.4 mm/초, 0.1 내지 0.3 mm/초, 0.1 내지 0.2 mm/초, 0.2 내지 0.5 mm/초, 0.2 내지 0.4 mm/초, 0.2 내지 0.35 mm/초, 0.2 내지 0.33 mm/초, 0.2 내지 0.3 mm/초, 0.3 내지 0.4 mm/초, 0.33 내지 0.4 mm/초, 0.35 내지 0.4 mm/초, 0.3 mm/초, 0.31 mm/초, 0.32 mm/초, 0.33 mm/초, 또는 0.34 mm/초, 0.35 mm/초 속도로 이송될 수 있다. 바람직하게는 3초당 1mm, 즉, 1/3 mm/초 속도로 이송됨으로써, 자동합성장치의 C_{18} Sep-Pak cartridge에서 포집 효율을 최대화할 수 있다.

[0068] 상기 반응액은 자동합성장치의 반응 용기에 혼합되어 있는 버퍼, 킬레이트제, 및 제너레이터에서 분취한 용출액의 혼합물을 의미한다.

[0069] 상기 세척액은 극성의 차이를 이용하여 불순물을 제거하는 것으로, 주사용수 또는 증류수 등이 사용된다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 자동합성장치를 이용한 방사성의약품 제조에서 세척액으로 물을 이용하였으며, 극성 차이로 C_{18} Sep-Pak cartridge 내에 존재할 수 있는 HEPES buffer를 포함하는 기타 불순물은 제거되고, ^{68}Ga-표지 방사성의약품은 C_{18} Sep-Pak cartridge에 잔류하므로, 이를 통해 제조된 방사성의약품을 포집하였다.

[0070] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 자동합성장치를 이용한 본 발명의 방사성의약품 제조는 하기와 같은 단계로 수행될 수 있다:

[0071] (S1) 제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간의 용출액을 2개 이상의 제너레이터에서 분취하는 단계;

[0072] (S2) 버퍼와 킬레이트제(chelator)가 있는 반응 용기에 상기 (S1) 단계에서 분취한 용출액을 투입하는 단계;

[0073] (S3) 버퍼, 킬레이트제, 및 용출액이 혼합되어 있는 반응 용기를 70 내지 100 ℃, 80 내지 100 ℃, 90 내지 100 ℃, 93 내지 100 ℃, 93 내지 98 ℃, 95 내지 98 ℃, 91 ℃, 92 ℃, 93 ℃, 94 ℃, 95 ℃, 96 ℃, 97 ℃, 98 ℃, 99 ℃, 또는 100 ℃에서 1 내지 10분, 1 내지 8분, 3 내지 8분, 3 내지 5분, 4 내지 6분, 4 내지 5분, 5 내지 6분, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 또는 10분간 가열하는 단계;

[0074] (S4) 상기 (S3) 단계의 반응액을 고체상 추출법을 이용하여 정제하는 단계;

[0075] (S5) 상기 (S4) 단계에서 불순물이 제거된 방사성의약품을 멸균 필터(sterile filter)에 통과시키는 단계.

[0076] 본 발명에 있어서, (S3) 단계의 반응액을 고체상 추출법을 이용하여 정제하는 상기 (S4) 단계는 구체적으로 하기 단계를 포함할 수 있다:

[0077] (S4a) (S3) 단계의 반응액을 물과 혼합하고, 제조된 방사성의약품을 0.1 내지 0.5 mm/초, 0.1 내지 0.4 mm/초, 0.1 내지 0.3 mm/초, 0.1 내지 0.2 mm/초, 0.2 내지 0.5 mm/초, 0.2 내지 0.4 mm/초, 0.2 내지 0.35 mm/초, 0.2 내지 0.33 mm/초, 0.2 내지 0.3 mm/초, 0.3 내지 0.4 mm/초, 0.33 내지 0.4 mm/초, 0.35 내지 0.4 mm/초, 0.3 mm/초, 0.31 mm/초, 0.32 mm/초, 0.33 mm/초, 또는 0.34 mm/초, 0.35 mm/초 속도로 이송시켜 고체-상 추출(SPE; Solid-Phase Extraction) 카트리지인 C_{18} Sep-Pak에 수집하는 단계, 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 (S4a) 단계는 방사성의약품을 1/3 mm/초 속도로 이송시켜 C_{18} Sep-Pak에서 포집 효율을 최대화할 수 있다;

[0078] (S4b) C_{18} Sep-Pak에 수집된 방사성의약품에서 물을 이용하여 0.1 내지 0.5 mm/초, 0.1 내지 0.4 mm/초, 0.1 내지 0.3 mm/초, 0.1 내지 0.2 mm/초, 0.2 내지 0.5 mm/초, 0.2 내지 0.4 mm/초, 0.2 내지 0.35 mm/초, 0.2 내지 0.33 mm/초, 0.2 내지 0.3 mm/초, 0.3 내지 0.4 mm/초, 0.33 내지 0.4 mm/초, 0.35 내지 0.4 mm/초, 0.3 mm/초, 0.31 mm/초, 0.32 mm/초, 0.33 mm/초, 또는 0.34 mm/초, 0.35 mm/초 속도로 불순물을 제거하는 단계.

[0079] 본 발명에서 상기 “고체-상 추출(SPE; Solid-Phase Extraction) 법”은 고체 입자, 일반적으로 카트리지 형태의 장치에 포함된 크로마토그래피 충전제를 사용하여 샘플의 여러 성분을 화학적으로 분리하는 샘플 전처리 기술로, 본 발명에서 상기 카트리지는 고체-상 추출 카트리지로 C_{18} Sep-Pak cartridge를 사용할 수 있다.

[0080] 본 발명의 일 실시예 따르면, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터를 사용하여 ^{68}Ga-표지 방사성의약품을 제조하는 경우, 상기 (a) 단계와 같이, 제너레이터에서 용출되는 방사성핵종(^{68}Ga)의 방사능량이 90 내지 95%인 특정 용출 구간(최대 방사능량 용출 구간)만을 분취하여 방사성의약품을 제조할 경우 다음과 같은 장점이 있다:

[0081] 1. ^{68}Ge 또는 금속성 불순물 미포함

[0082] ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 용출량을 최대한도로 용출하지 않고, 초기 1 mL정도의 용출량만을 분취하여 사용하므로, 최대 부피 용출에 따른 용출 뒷부분에 유출가능성이 높은 ^{68}Ge 또는 높은 극성의 금속성 불순물의 용출(유출)을 사전에 방지할 수 있다.

[0083] 2. 최대 용출 구간만 최소 용출액 불륨으로 획득하므로, 기존에는 불가능 하였던 다수의 제너레이터에 적용 가능

[0084] 기존 보고된 합성 조건에서 기술된 것과 같이 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 용출량을 3.6 mL까지 취득할 경우, 즉, 3개의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터에서 각각 최대 방사능 용출 구간에 1.2 mL씩 취할 경우 3개의 제너레이터를 합하여 ^{68}Ga-PSMA-11의 합성이 가능하므로, 기존 대비 4배 이상의 환자 검사가 가능한 ^{68}Ga-PSMA-11을 얻을 수 있는 장점이 있다.

[0085] 사용 사례가 보고되지 않은 4개의 제너레이티를 사용하여 제너레이터 당 각 1 mL씩 총 4 mL의 $^{68}GaCl_3$를 취하더라도, ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 합성에 사용하는 버퍼 및 전구체를 합친 전체 부피가 5 mL 정도이므로 반응 용액 부피 증가에 따른 문제가 없다.

[0086] 3. 짧은 반감기를 가지는 ^{68}Ga 특성을 반영한 제조시간의 단축

[0087] 방사능량이 최대로 용출되는 특정 구간만을 용출하여 사용하므로, 기존에 사용되던 방법과 같이 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터의 용출, 농축 및 이온 교환 수지 등의 단계에서 재용출, pH 조절 등의 추가적인 단계가 필요없으므로, 다수의 제너레이터를 사용하더라도 ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 제조시간을 종래 60분 정도에서 30분 이내로 50% 이상 획기적으로 단축시킬 수 있다. 나아가, 종래 합성의 최종 단계에서 많이 사용하던 C_{18} Sep-Pak 카트리지를 사용하여 반응물을 정제할 경우 킬레이트제에 결합하지 않은 ^{68}Ga, 극성이 높은 금속성 불순물 및 극성이 높은 HEPES 버퍼가 모두 완전하게 제거될 수 있으므로, 유럽 약전 등 의약품 기준서에 제시된 환자 검사용 주사액의 품질 기준을 완벽하게 충족시킬 수 있다.

[0088] 4. Cold vial kit을 이용한 ^{68}Ga표지 방사성의약품 준비 한계 극복

[0089] 기존에 사용되던 합성법으로 제조된 ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 방사능량은 1개의 제너레이터를 사용하여 최대 20~30 mCi 정도를 1배치 또는 1개의 cold kit을 사용하여 얻었으며, 다수의 제너레이터를 사용하는 사례는 거의 없고, 공지된 문헌 등을 인용하여 산술적으로 계산한 결과 70 mCi 이상의 방사성의약품을 얻을 수 없는 반면, 최대 방사능량이 용출되는 특정 용출 구간을 분취하는 방법을 이용할 경우 1배치 또는 1개의 cold vial을 이용할 경우 최대 120~130 mCi의 방사능량을 얻을 수 있어 종래 방법과 비교하여 최대 4배 가까운 방사능량의 상승 및 다수의 환자를 검사할 수 있는 장점 및 경제성을 확보할 수 있다.

[0091] 또한, 본 발명은 제너레이터(generator)에서 용출된 방사성핵종의 방사능량이 90 내지 95%인 용출 구간에서 분취한 용출액을 포함하는 방사성핵종이 표지된 방사성의약품 제조용 키트로서,

[0092] 상기 용출액은 2개 이상의 제너레이터에서 분취한 것이고,

[0093] 상기 방사성핵종의 반감기는 24시간 이하인 것을 특징으로 하는, 키트를 제공하며, 상기 제너레이터는 2 내지 5개일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0094] 상기 키트는 간편하게 방사성의약품을 제조할 수 있는 Cold vial(cold kit) 형태일 수 있으며, 제너레이터, 주사기펌프, 용리액(예를 들어, HCl 용액), pH 조절을 위한 버퍼 용액(예를 들어, HEPES 또는 acetate buffer), 방사성핵종이 표지되는 킬레이트제 등이 포함될 수 있고, 본 발명에 따른 상기 방사성의약품 제조방법에 대한 설명이 기재되어 있는 설명서도 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0095] 상기 “Cold vial(cold kit)”은 방사성핵종을 함유하지는 않으나 방사성핵종을 표지 사용하는 의약품을 의미하는 것으로, 방사성핵종을 함유하는 용출액을 혼합함으로써 간편하게 방사성의약품을 제조할 수 있는 것을 특징으로 한다.

[0097] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0099] **[실시예]**

[0100] **실시예 1. $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 용출분포곡선 확인**

[0101] ^{68}Ga 제너레이터(generator)는 iThemba Labs(남아프리카공화국 제조)에서 공급하는 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터를 사용하였으며, 다른 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 역시 동일한 용출 부피 대비 방사능량 패턴이 나타나는 것을 확인하였다. $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 용출은 0.6 N HCl 용액을 이용하였으며, 주사기펌프(syringe pump)를 이용하여 일정한 압력 및 속도로 용출하였다.

[0102] $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터의 0~6 mL까지의 용출량을 0.5 mL 단위로 구분하여 용출 부피 대비하여 용출 후 얻어지는 방사능량을 확인하였다. 그 결과, 도 1 및 표 1에 나타낸 바와 같이, 1~4 mL 구간에 방사능의 용출이 집중되어 있는 반면, 0~1 mL 구간 및 4~6 mL 구간의 경우, 전체 용출 부피 6mL의 50%인 3 mL를 차지함에도 용출 후 얻어

지는 방사능량은 전체 획득 방사능량의 3%에 불과한 것을 확인할 수 있었다.

표 1

[0103]

용출량(mL)	0 ~ 0.50	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00
방사능량(mCi)	0.00	0.00	1.75	20.9	11.2	3.09
용출량(mL)	3.50	4.00	4.50	5.00	5.50	6.00
방사능량(mCi)	1.02	0.52	0.37	0.32	0.31	0.31

[0104] **실시예 2. ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 용출분포곡선 미세 분포 확인**

[0105] ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터의 용출 구간별 방사능량을 구체적으로 확인하기 위해 0~2.9 mL 구간을 0.1 mL 단위로 용출량 대비 방사능량을 측정하였다. 그 결과, 도 2 및 표 2에 나타낸 바와 같이, 0~2.9 mL의 용출 구간 내에서도 1.4~2.4 mL 용출 구간에 해당하는 단 1 mL의 용출 부피에 전체 용출량의 93.54%가 집중되어 용출되는 것을 확인할 수 있었다.

표 2

[0106]

용출량(mL)	0~1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9
방사능량(mCi)	0.00	0.00	0.00	0.11	0.57	1.22	2.10	2.73	3.09	3.02
용출량(mL)	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9
방사능량(mCi)	2.75	2.13	1.56	1.09	0.74	0.50	0.31	0.22	0.17	0.17

[0107] 상기 결과에 따르면, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터의 0~6 mL 용출량 중 방사능량의 90% 이상은 1.4~2.4 mL 용출 구간에 집중되어 있으므로, 이 구간의 방사능량만을 분취할 경우 추가적인 농축이나, 정제 등의 번거로운 과정 없이 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 용출량의 90% 이상을 단 1 mL의 용출 부피만으로 획득할 수 있음을 확인하였다.

[0109] **실시예 3. ^{68}Ga-표지 방사성의약품 제조 공정 확립**

[0110] 전립선암 진단에 사용되는 대표적인 ^{68}Ga-표지 방사성의약품인 ^{68}Ga-PSMA-11의 제조 과정을 살펴보면, pH 조절을 위한 HEPES 또는 acetate buffer 1~1.6 mL, ^{68}Ga이 표지되는 킬레이트제인 PMSA-11 20~50 μL(μg으로 1 mg/mL 용액 사용) 및 ^{68}Ga 용출액 1~3 mL로 구성되어 있으며, 이 구성에 따른 반응 용액의 pH = 약 ~ 3.5이다. 즉, 최종 반응 용액의 부피가 2~5 mL인 경우에만 해당 pH가 유지될 수 있으며, pH가 유지되어야만 ^{68}Ga-표지 방사성의약품이 문제없이 제조될 수 있다. 따라서, 용출액의 부피가 증가하거나 상기 pH 조절을 위한 버퍼의 양이 감소하여 최종 반응 용액의 pH가 해당 pH 범위를 벗어날 경우, ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 제조 수율이 낮아지는 문제가 있다.

[0112] 이에, 특정 용출 부피 구간만을 분취하는 방법으로, 최종 반응 용액의 pH 범위를 유지하기 위해, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터의 용출량을 제너레이터 개수와 무관하게 3~4 mL로 고정하고, acetate 또는 HEPES 등의 버퍼량을 1 mL로 고정하였다. 그 결과, 최종 반응 용액의 pH가 pH = 3.3~3.6으로 유지되며, 종래의 ^{68}Ga-표지 방사성의약품 제조 공정(도 3)과 비교하여 킬레이트제인 PSMA-11을 최소량인 20 μg만 사용하여도 90% 이상의 제조 수율이 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 즉, 특정 용출 부피 구간만을 분취하는 방법으로, 이온교환 수지를 사용하지 않고 $^{68}GaCl_3$를 분취한 후 ^{68}Ga-표지 방사성의약품을 제조할 경우, 종래와 비교하여 용출 시간이 1/10으로 단축되고, 제조 수율은 1.5배 향상되어 고방사능으로 ^{68}Ga-표지 방사성의약품을 제조할 수 있었다.

[0114] 한편, 적정 pH인 pH=3.3~3.6 구간에서 합성된 ^{68}Ga-DOTATOC HPLC 크로마토그램(도 4)에서 ^{68}Ga-DOTATOC가 8.23분의 머무름시간을 가지는 피크를 나타내며, 96%의 방사화학적 순도를 나타내는 것과 비교하여 최종 반응 용액의 pH가 pH = 3.3~3.6를 벗어날 경우, ^{68}Ga-DOTATOC가 ^{68}Ga-DOTATOC HPLC 크로마토그램(도 5)에서 8.56분의 머무름시간을 가지는 피크를 나타내며 78%의 방사화학적 순도를 나타낼 뿐만 아니라 다른 방사화학적 불순물로 정상적으로 합성된 ^{68}Ga-DOTATOC HPLC 크로마토그램에서 관찰되지 않는 12.9분의 피크 및 6.2분의 피크가 나타나는 것으로 확인되었다. 이와 같이, pH 범위가 유지되지 않을 경우, 방사상동위원소가 표지된 불순물이 발생하며, 순도에 문제가 있는 방사성의약품은 투여될 경우 체내 분포가 다른 결과를 초래하므로 환자에게 사용될 수 없다.

[0116] 구체적인 ^{68}Ga-표지 방사성의약품의 제조 공정은 다음과 같다:

[0117] 3개의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 각각에 주사기펌프(syringe pump)를 연결하여, 동일속도(1 mL/min)로 0.1 N 또는 0.6 N HCl 용액을 주입하고, 초기에 주입된 HCl 용액 1.5 mL에서 용출된 $^{68}GaCl_3$는 제거한 뒤, 1 mL의 0.1 N 또는 0.6 N HCl 용액을 주입하여 획득한 $^{68}GaCl_3$를 반응 용기에 넣어 ^{68}Ga 표지 방사성의약품을 제조한다. Pre-elution과 elution 등 용액의 흐름은 3-way stock 등을 사용하여 조절한다 (도 6).

[0119] **실시예 4. ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 용출량(부피)에 따른 ^{68}Ga-PSMA-11 제조 수율 확인**

[0120] 상기 실시예 3에서 확인한 ^{68}Ga-표지 방사성의약품 제조 조건을 참고하여, ^{68}Ga-PSMA-11을 제조하여 용출량에 따른 제조 수율을 확인하였다. 그 결과, 표 3에 나타낸 바와 같이, ^{68}Ga 용출량 3.0~3.2 mL에서 제조 수율이 가장 높았으며, 2.6~3.6 mL의 구간 전체에서도 평균적인 제조 수율이 78% 이상인 것을 확인할 수 있었다.

표 3

^{68}Ga용출량 (mL)	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6
HEPES 버퍼량(mL)	1	1	1	1	1	1
PSMA-11 부피(uL)	20	20	20	20	20	20
총 반응액 부피(mL)	3.62	4.82	4.02	4.22	4.42	4.62
제조수율 (%)	75.6	78.5	79.5	79.4	77.1	78.4

[0121] * PSMA-11 부피(μL): 1 mg/mL용액 사용

[0122] 상기 결과로부터, 특정 용출 부피 구간만을 분취하여 ^{68}Ga-표지 방사성의약품을 제조하는 방법이 종래에 사용되던 농축 및 재용출하는 방법과 비교하여 짧은 제조 시간에 동일 또는 그 이상의 제조 수율을 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다.

[0124] **실시예 5. ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 2개를 이용한 ^{68}Ga-PSMA-11의 제조**

[0125] 상기 실시예 4의 결과를 참고하여, $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 2개의 0~1.5 mL 구간에서 용출된 $^{68}GaCl_3$는 제거한 뒤, 1.5~3.1 mL 구간에서 용출된 $^{68}GaCl_3$만을 분취하여 ^{68}Ga-PSMA-11을 제조하였다. 그 결과, 2개의 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터를 합치면 추가적인 농축, 재용출, 또는 pH 조절 등의 추가 공정이 필요한 종래의 제조 공정과 비교하여 표 4에 나타낸 바와 같이, 평균적으로 ^{68}Ga가 고방사능량인 76.84 ± 5.03 mCi 용출된 것을 확인할 수 있었다. 본 실험에 사용한 제너레이터는 구입 후 6개월 및 0.5개월이 경과한 2개의 제너레이터를 합쳐서 사용하였다.

[0126] 뿐만 아니라, 추가 공정이 필요하여 전체 합성시간이 1시간 정도였던 종래 공정과 비교하여 정제 완료까지 20분 이내의 시간이 소요되었으며, 짧은 시간에도 불구하고 제조 수율은 72.47 ± 1.70 %로 종래 공정과 비교하여 높거나 동등한 것을 확인할 수 있었다.

표 4

순번	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
용출 방사능량 (mCi)	81.1	80.1	79.5	77.9	84.3	80.1	76.8	78.8	78.5	79.2
제조 수율(%)	73.24	73.41	70.69	73.94	71.89	71.16	72.14	69.42	72.61	70.83
순번	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
용출 방사능량 (mCi)	60.8	69.0	77.3	77.5	74.9	76.4	77.8	72.5	80.5	73.8
제조 수율(%)	74.84	73.62	73.87	69.03	70.63	72.64	73.26	74.07	75.03	73.04

* 제조 조건: HEPES buffer 1 mL, PSMA-11 20 μg 사용, 2개의 제너레이터로부터 ^{68}Ga 용출액 3.2 mL 부피 조건(1개의 제너레이터에서 1.6 mL 용출)

[0127]

[0128] **실시예 6. $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 2개를 이용한 ^{68}Ga- DOTATOC의 제조**

[0129] 상기 실시예 5와 같이, $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 2개의 0~1.5 mL 구간에서 용출된 $^{68}GaCl_3$는 제거한 뒤, 1.5~3.1 mL 구간에서 용출된 $^{68}GaCl_3$만을 분취하여 ^{68}Ga-DOTATOC을 제조하였다. 구체적인 제조 조건은 다음과 같다:

[0130] HEPES buffer 1 mL, DOTATOC 40 μg 사용, 2개의 제너레이터로부터 ^{68}Ga 용출액 3.2 mL 부피 조건(1개의 제너레이터에서 1.6 mL 용출).

[0131] 제조 결과, ^{68}Ga-DOTATOC의 제조 수율은 60%였으며, 제조된 ^{68}Ga-DOTATOC는 유럽약전에 제시된 모든 의약품 품질 기준을 충족하는 것을 확인할 수 있었다.

[0133] **실시예 7. ^{68}Ga-PSMA-11의 자동화 제조**

[0134] $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터 3개를 합쳐서 각각의 제너레이터의 최초 0~1.5 mL 구간의 용출액은 버리고, 1.5~2.6 mL 구간만을 즉, 각각의 제너레이터로부터 1.1 mL씩을 분취하여 ^{68}Ga-PSMA-11을 제조할 경우, 제조 수율은 약 75%로

확인되었다.

[0135] ^{68}Ga는 1.92 MeV의 높은 에너지를 방출하므로, 작업자의 피폭량도 증가한다. 따라서, 2~3개의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터를 합쳐서 ^{68}Ga-PSMA-11을 제조할 경우, 작업자의 피폭량 증가를 방지하기 위하여, 도 7에 나타낸 바와 같이, 자동합성장치를 사용하였다.

[0136] 구체적인 ^{68}Ga-PSMA-11의 자동화 제조 공정은 다음과 같다:

[0137] 1. 합성 조건

[0138] - ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 2개 사용

[0139] - 1 mL HEPES buffer, 20 μg PSMA-11 사용

[0141] 2. 제조 공정

[0142] ① Reactor에 1 mL HEPS buffer와 20 μg(μL) PSMA-11을 넣어준다.

[0143] ② 주사기펌프(syringe pump)를 사용하여 0.6 N HCl 용액을 1.5 mL씩 주입하여 2개의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터로부터 용출된 용출액을 ^{68}Ga elution vial에 모아준다.

[0144] ③ 진공(vacuum)을 이용하여 ^{68}Ga elution vial에 모아놓은 1.5 mL × 2 = 3 mL의 용출액을 port 8번을 통하여 waste solution 병으로 옮겨준다.

[0145] ④ 2개의 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터에 0.6N HCl 용액을 1.1 mL씩 주입하여 용출된 용출액을 ^{68}Ga elution vial에 다시 모아준다.

[0146] ⑤ 진공 및 port 5 및 6를 이용하여 ^{68}Ga elution vial에 모아놓은 용출액을 Reactor로 옮기고, 모든 port의 밸브를 닫는다.

[0147] ⑥ Reactor를 95℃에서 5분간 가열해준다.

[0148] ⑦ Reactor의 반응액을 30 mL syringe 1을 이용하여 물 10 mL와 섞어주고, 3초당 1 mm의 이동속도로, port 11의 C_{18} Sep-Pak을 통과시켜 제조된 ^{68}Ga-PSMA-11을 모두 C_{18} Sep-Pak에 모이도록 하고, 잔류 용액은 30 mL syringe 2로 이송시킨다.

[0149] ⑧ 제조된 ^{68}Ga-PSMA-11이 모두 C_{18} Sep-Pak에 모이면 물 5 mL을 이용하여 동일속도(3초당 1 mm 이동)로 불순물을 씻어낸다.

[0150] ⑨ port 10의 EtOH:H_2O =1:1 용액 2 mL를 이용하여 port 11의 C_{18} Sep-Pak에 모인 정제된 ^{68}Ga-PSMA-11을 용출하여 port 14의 syringe 2로 옮겨준 후 port 11에 연결된 멸균 필터(sterile filter)를 통과시켜 멸균 바이알에 모아준다.

[0151] ⑩ 마지막으로, port 3의 sterile water 8 mL을 동일한 방법으로 C_{18} Sep-Pak 및 멸균 필터를 통과시켜 얻어준다.

[0153] **실시예 8. Cold kit와 ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 2개를 이용한 ^{68}Ga-DOTATOC 또는 ^{68}Ga-PSMA-11의 제조**

[0154] ^{68}Ga-DOTATOC 또는 ^{68}Ga-PSMA-11를 제조하기 위한 cold kit는 표 5와 같이 준비하였다.

표 5

[0155]

	^{68}Ga-PSMA-11 cold kit	^{68}Ga-DOTATOC cold kit
전구체	PSMA-11 20 μg	DOTATOC 40 μg
Acetic acid	적량	적량
Sodium acetate	1 M	1 M
H_2O	적량	적량

[0156] 표 5에서 전구체인 PSMA-11 또는 DOTATOC와 나머지 버퍼 용액 Acetic acid, Sodium acetate, H_2O를 각각 다른 바이알에 넣은 뒤, 버퍼 용액 0.5 mL을 취하여 전구체 바이알에 넣어주고, ^{68}Ge/^{68}Ga 제너레이터 2개에서 각각 1.5 mL씩 용출한 $^{68}GaCl_3$를 cold kit 바이알에 넣어주었다. 여기서 cold kit은 방사성의약품을 제조하기 위한 원료인 전구체 및 기타 버퍼 등이 한 개 또는 두 개의 바이알에 포함된 조성물로서 단순히 제너레이터에서 용출한 최대 방사능을 가지는 $^{68}GaCl_3$ 용액을 넣어주기만 하면 방사성의약품을 제조할 수 있는 것을 말하는 것이다.

[0157] 그런 다음, ^{68}Ga-PSMA-11의 경우에는 cold kit 바이알을 상온에서 10분간 방치하고, ^{68}Ga-DOTATOC의 경우에는 cold kit 바이알을 물 중탕으로 100℃에서 10분간 가열하였다. ^{68}Ga-DOTATOC 및 ^{68}Ga-PSMA-11의 합성 조건 및 결과는 표 6에 나타냈다.

표 6

[0158]

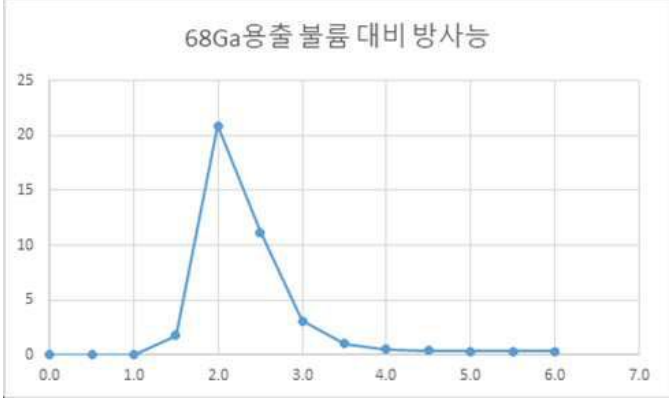
	^{68}Ga-PSMA-11	^{68}Ga-DOTATOC
$^{68}GaCl_3$ volume	0.5~3 mL	0.5~3 mL
방사화학적 순도(radio TLC측정 결과)	97~98%	97~98%

[0159] 상기 결과로부터, 자동합성장치를 사용하는 방법이 아닌 간편한 방사성의약품 준비방법인 cold kit와 다중 제너레이터에서 특정 용출 구간만을 분취하여 용출한 방사능으로 방사성의약품을 합성하여도 방사화학적 수율 및 순도에 영향이 없는 것을 확인할 수 있었다.

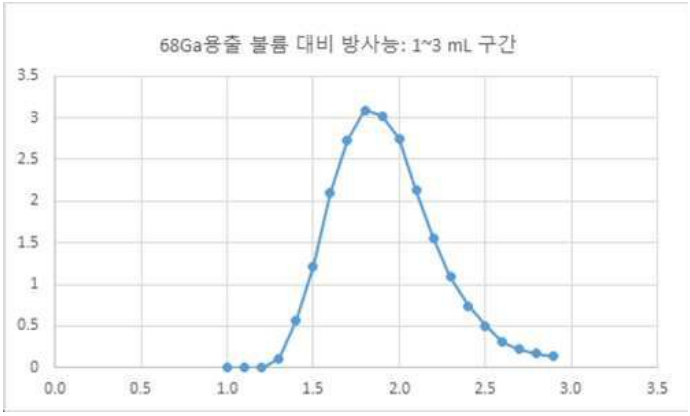
[0161] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

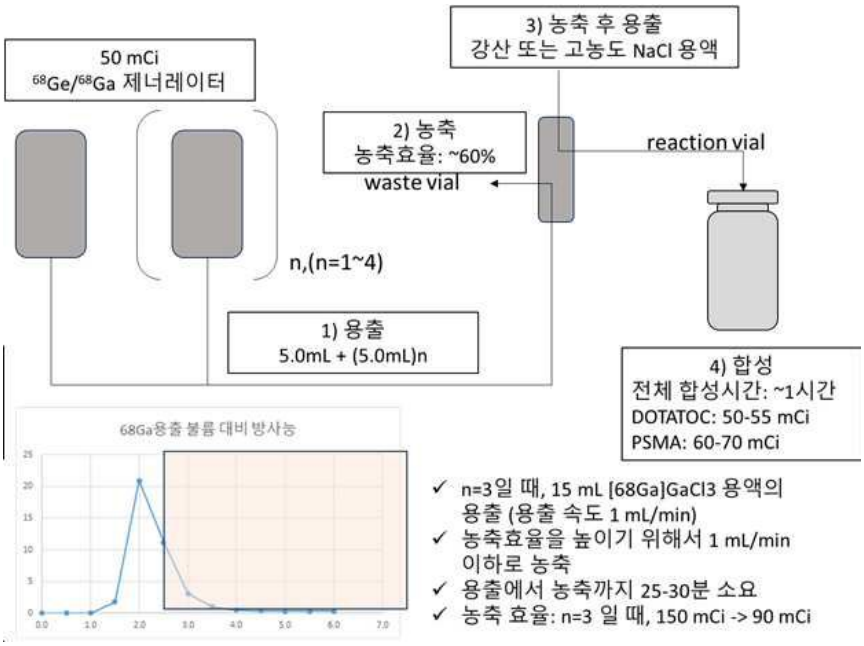
도면1



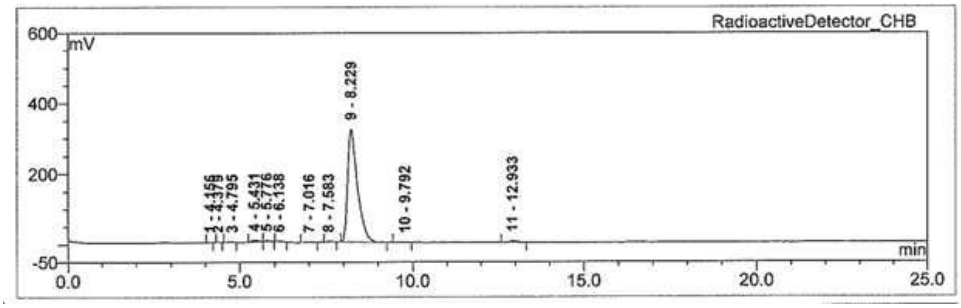
도면2


68Ga용출 볼륨 대비 방사능: 1~3 mL 구간
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5

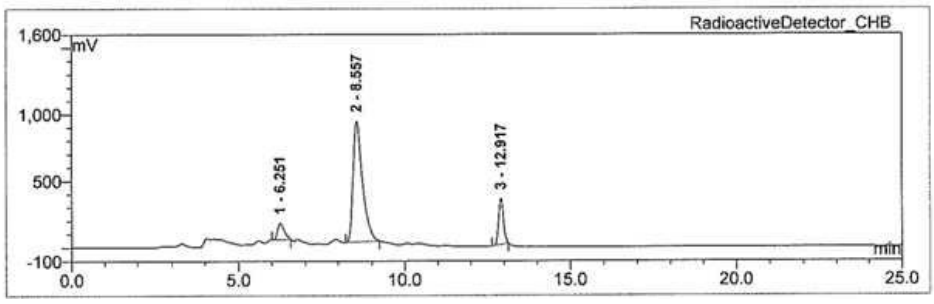
도면3


50 mCi
68Ge/68Ga 제너레이터
3) 농축 후 용출
강산 또는 고농도 NaCl 용액
2) 농축
농축효율: ~60%
waste vial
reaction vial
n,(n=1~4)
1) 용출
5.0mL + (5.0mL)n
4) 합성
전체 합성시간: ~1시간
DOTATOC: 50-55 mCi
PSMA: 60-70 mCi
68Ga용출 볼륨 대비 방사능
✓ n=3일 때, 15 mL [68Ga]GaCl3 용액의 용출 (용출 속도 1 mL/min)
✓ 농축효율을 높이기 위해서 1 mL/min 이하로 농축
✓ 용출에서 농축까지 25-30분 소요
✓ 농축 효율: n=3 일 때, 150 mCi -> 90 mCi

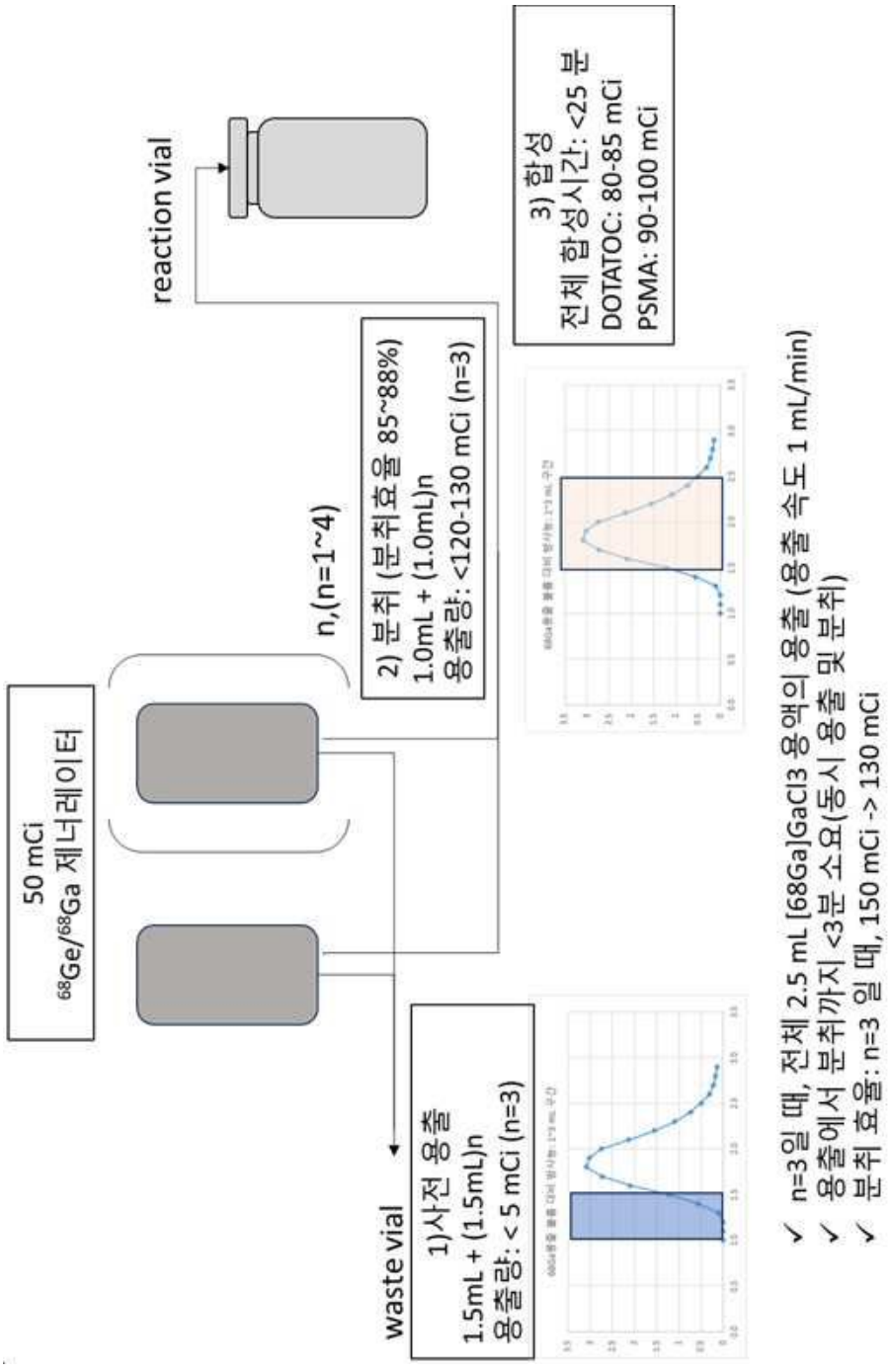
도면4


RadioactiveDetector_CHB
mV
600
400
200
-50
9 - 8.229
10 - 9.792
11 - 12.933
7 - 7.016
8 - 7.583
min
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0

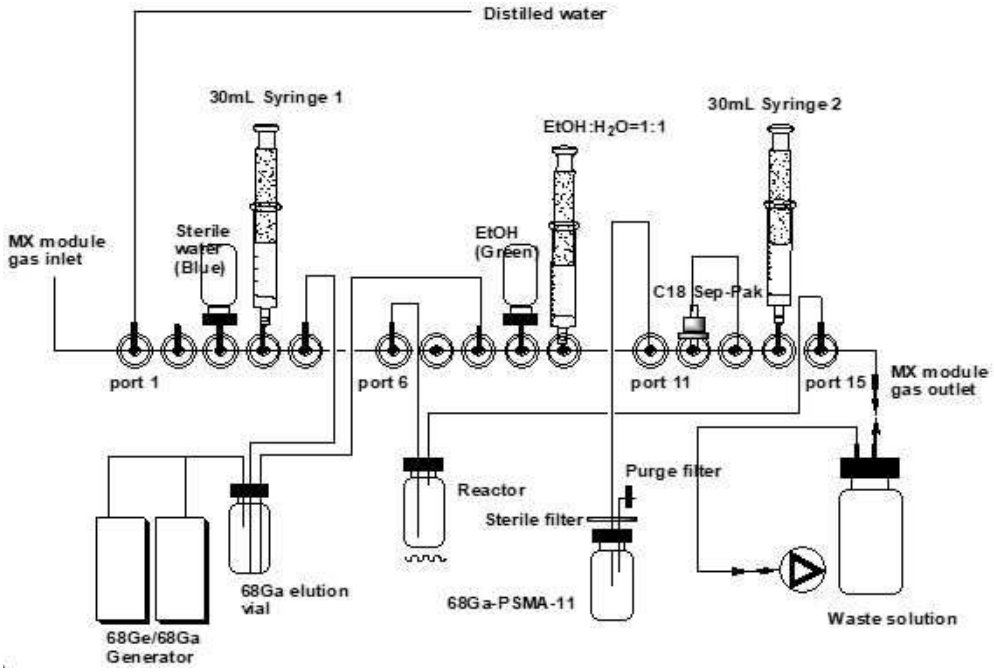
도면5


RadioactiveDetector_CHB
mV
1,600
1,000
500
-100
1 - 6.251
2 - 8.557
3 - 12.917
min
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0

도면6


50 mCi
$^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터
n,(n=1~4)
2) 분취 (분취효율 85~88%)
1.0mL + (1.0mL)n
용출량: <120-130 mCi (n=3)
reaction vial
3) 합성
전체 합성시간: <25 분
DOTATOC: 80-85 mCi
PSMA: 90-100 mCi
waste vial
1)사전 용출
1.5mL + (1.5mL)n
용출량: < 5 mCi (n=3)
✓ n=3일 때, 전체 2.5 mL [68Ga]GaCl3 용액의 용출 (용출 속도 1 mL/min)
✓ 용출에서 분취까지 <3분 소요(동시 용출 및 분취)
✓ 분취 효율: n=3 일 때, 150 mCi -> 130 mCi

도면7


Distilled water
30mL Syringe 1
EtOH:H2O=1:1
30mL Syringe 2
MX module gas inlet
Sterile water (Blue)
EtOH (Green)
C18 Sep-Pak
port 1
port 6
port 11
port 15
MX module gas outlet
Reactor
Purge filter
Sterile filter
68Ga elution vial
68Ga-PSMA-11
Waste solution
68Ge/68Ga Generator