(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0125921
(43) 공개일자 2012년11월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 30/02 (2006.01) *G01N 30/74* (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01) *A61K 51/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0043671
(22) 출원일자 2011년05월09일
심사청구일자 2011년05월09일

(71) 출원인
서강대학교산학협력단
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(72) 발명자
이철수
서울특별시 서초구 신반포로 270, 104동 903호 (반포동, 반포자이)
허은영
전라북도 완주군 봉동읍 둔산리 898-2 첨단코아루아파트 103-404
김동수
광주광역시 북구 일곡동 벽산아파트 101동 1803호
(74) 대리인
특허법인명인

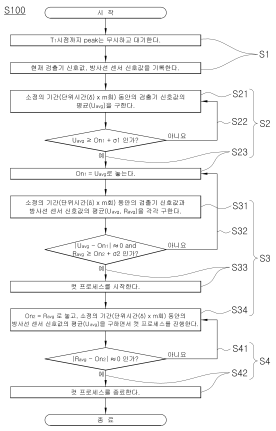
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **방사성의약품 자동정제 방법**

(57) 요 약

본 발명은 HPLC와 방사선센서를 이용하여 방사성의약품을 자동으로 정제하는 방법에 관한 것이다. 본 방사성의약품 자동정제 방법은 미리 설정된 시점에서의 HPLC의 검출기를 통과하는 시료에 대한 검출기의 신호값을 검출기 기준신호값으로 저장하고, 검출기를 통과하는 시료에 대한 방사선센서의 신호값을 센서 기준신호값으로 저장하는 단계, 미리 설정된 시간 동안 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값이 검출기 기준신호값과 검출기의 허용오차값의 합보다 크거나 같게 되면, 검출기 평균신호값으로 검출기 기준신호값을 갱신하는 단계, 미리 설정된 시간 동안 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값이 검출기 기준신호값과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값이 센서 기준신호값과 방사선센서의 허용오차값의 합보다 크거나 같도록 요구하는 시작조건을 만족하면 검출기를 통과하는 시료를 정제된 방사성의약품으로 저장하는 컷 프로세스를 진행하는 단계, 미리 설정된 시간 동안 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값)이 센서 기준신호값과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내가 되면, 컷 프로세스를 종료하는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도3



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2010K001051
부처명	교육과학기술부
연구사업명	신기술융합형성장동력사업
연구과제명	PET용 방사성의약품 고수율 자동 합성 시스템 융합 기술 개발
주관기관	서강대학교 산학협력단
연구기간	2010.07.01 ~ 2011.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

미리 설정된 시점에서의 HPLC의 검출기를 통과하는 시료에 대한 상기 검출기의 신호값을 검출기 기준신호값(O_{n1})으로 저장하고, 상기 검출기를 통과하는 시료에 대한 방사선센서의 신호값을 센서 기준신호값(O_{n2})으로 저장하는 단계,

미리 설정된 시간 동안 상기 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 상기 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같게 되면, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계,

상기 미리 설정된 시간 동안 상기 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 상기 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 상기 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같도록 요구하는 시작조건을 불만족하면 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하고 다시 상기 시작조건의 만족 여부를 체크하고, 상기 시작조건을 만족하면 상기 검출기를 통과하는 시료를 정제된 방사성의약품으로 저장하는 컷 프로세스를 진행하는 단계,

상기 미리 설정된 시간 동안 상기 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내가 되도록 요구하는 종료조건을 불만족하면 상기 센서 평균신호값(R_{avg})으로 상기 센서 기준신호값(O_{n2})을 갱신하고 다시 상기 종료조건의 만족 여부를 체크하고, 상기 종료조건을 만족하면 상기 컷 프로세스를 종료하는 단계를 포함하는 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 2

제1항에서,

상기 미리 설정된 시점은 상기 검출기를 통과하는 시료에 대한 상기 검출기의 신호값이 상승하기 시작하는 시점인 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 3

제1항에서,

상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계는

상기 미리 설정된 시간 동안 검출되는 상기 검출기의 신호값을 평균하여 검출기 평균신호값(U_{avg})을 산정하는 단계,

상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 상기 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 작을 경우, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})을 산정하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계, 그리고

상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 상기 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같을 경우, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계를 포함하는 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 4

제1항에서,

상기 컷 프로세스를 진행하는 단계는

상기 미리 설정된 시간 동안 검출되는 상기 검출기의 신호값 및 상기 방사선센서의 신호값을 각각 평균하여 검출기 평균신호값(U_{avg}) 및 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하는 단계,

상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위를 벗어나거나, 상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 상기 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 작을 경우, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신한 후, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg}) 및 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계,

상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 상기 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같을 경우, 상기 컷 프로세스를 시작하는 단계, 그리고

상기 미리 설정된 시간 동안 검출되는 상기 방사선센서의 신호값을 평균하여 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하면서 상기 컷 프로세스를 수행하는 단계를 포함하는 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 5

제4항에서,

상기 컷 프로세스를 종료하는 단계는

상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위를 벗어나는 경우, 상기 센서 평균신호값(R_{avg})으로 상기 센서 기준신호값(O_{n2})을 갱신한 후, 상기 컷 프로세스를 수행하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계, 그리고

상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내인 경우, 상기 자동 컷 프로세스를 종료하는 단계를 포함하는 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 6

제1항에서,

상기 미리 설정된 시간은 상기 검출기 또는 상기 방사선센서의 신호값에 포함되는 노이즈 또는 오차를 평균을 통해 감소시킬 수 있는 시간인 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 7

제6항에서,

상기 미리 설정된 시간은 단위시간(δ)의 배수인 시간이고,

상기 단위시간(δ)은 상기 검출기가 신호값을 검출하는 간격 또는 상기 방사선센서가 신호값을 측정하는 간격인 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 8

제1항에서,

상기 검출기는 자외선검출기인 방사성의약품 자동정제 방법.

청구항 9

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 방사성의약품 자동정제 방법을 수행하기 위한 프로그램 명령을 포함하는 컴퓨터로 읽을 수 있는 매체.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 HPLC와 방사선센서를 이용하여 방사성의약품을 자동으로 정제하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인체의 특정 수용체(receptor) 또는 세포의 성장(proliferation)과 같이 방사성의약품이 특정 조직, 기관, 과정을 영상화하는 경우, 방사성의약품의 순도는 영상의 퀄러티(quality)를 결정하는 중요한 요소이다. 그런데 방사성의약품의 합성 과정에서 방사성의약품에는 필연적으로 전구체 불순물이 포함된다. 따라서 불순물의 함유를 최소화하고 고순도로 방사성의약품를 생산하기 위해서는 별도의 정제장치가 필요하다. 알츠하이머 질병 진단에 사용되는 [18F]FC119와 같은 방사성의약품의 경우 HPLC(High Performance Liquid Chromatography, 고성능액체크로마토그래피)를 통해 정제가 이루어진다.

[0003] 도 1은 HPLC(High Performance Liquid Chromatography, 고성능액체크로마토그래피)의 구성을 나타낸 개념도이다.

[0004] 도 1을 참조하면, HPLC를 통한 정제는 HPLC의 컬럼(column)에 시료주입기(injector)를 이용하여 시료를 주입하고 용리액(eluent)을 이동시키면 시료가 성분별로 분리되어 분포하게 되는 성질을 이용하여 이루어진다. 그런데 이와 같이 HPLC를 통해 시료가 성분별로 분리되어 이동될 때, 정제된 방사성의약품으로 사용할 부분을 판단하기 위해서는, 불순물이 포함된 부분인지 여부와 방사선량이 검출되는 부분인지 여부를 파악하여야 한다. 이를 위해 HPLC의 검출기(detector) 및 별도의 방사선센서(radioactive detector)가 이용될 수 있다.

[0005] 도 2는 HPLC의 검출기를 통과하는 시료에 대한 자외선검출기(UV detector)의 신호값(mAU)과 방사선센서(radioactive detector)의 신호값(mAU)이 시간(min)에 따라 표시되는 그래프의 두 가지 예를 나타낸 도면이다.

[0006] 컬럼을 통해 분리된 시료는 도 2의 (a)에 나타난 바와 같이 두 개의 피크(peak)를 갖게 된다. 첫 번째 피크는 일정시간이 지난 후 불순물에 해당하는 방사성의약품 전구체들이 검출기를 통과할 때 검출기를 통해 검출되는 신호의 출력값(UV값)의 피크이고, 두 번째 피크는 방사선센서를 통해 검출되는 방사선량(RA값)의 피크로서, 불순물이 분리된 후 순수하게 합성된 방사성의약품의 방사선량을 나타내고 있다.

[0007] 즉, T_1 및 T_2는 불순물에 의한 신호가 최대로 되는 시작점 및 종료점이고, T_3 및 T_4는 컬럼에 의해 시료가 분리된 후 방사선량이 최대로 되는 시작점 및 종료점이다. 참고로, γ는 사용된 방사성의약품의 방사능량에 따라서 달라질 수 있으며, β는 사용된 전구체의 종류나 양에 따라서 달라질 수 있다. 다만, 사용되는 방사성의약품이나 전구체가 달라지면, 그때마다 β, γ는 실험적으로 다시 구할 수 있다.

[0008] 그런데 방사성의약품 합성 과정은 복잡한 일련의 방사화학적 반응의 연속이므로, 실제로는 도 2의 (a)와 같이 뚜렷하게 원하는 방사성의약품 합성물질이 배출되는 구간을 구분하기 어려운 경우가 많다. 즉, 도 2의 (b)에 나타난 바와 같이 불순물에 의한 신호 검출 구간과 시료의 방사선량에 의한 신호 검출 구간이 혼재되어 있을 수 있다. 이러한 경우 불순물이 더 이상 검출되지 않는 T_2 시간 이후부터 방사선량이 더 이상 측정되기 이전인 T_4 시간까지 정제된 방사성의약품으로 생산될 수 있다.

[0009] 종래에는 이러한 불순물이 포함되지 않으면서 방사선량이 측정되는 고순도 구간에 대한 정제를 위해, 자외선검출기(UV detector)의 신호 출력값이 증가하였다가 다시 감소하는 구간(T_1~T_2)을 작업자가 수동으로 모니터링 하여 이 구간의 시료는 버리고, 불순물은 검출되지 않으면서 방사선량이 존재하는 구간(도 2의 (a)에서는 T_3~T_4, 도 2의 (b)에서는 T_2~T_4)도 작업자가 수동으로 모니터링 하여 이 구간의 시료는 정제된 방사성의약품으로 사용하도록 하는, 수작업 방식으로 정제된 방사성의약품의 생산이 이루어졌다.

[0010] 이러한 수작업 방식에 의하면, 작업자마다 판단에 차이가 있고 동일한 작업자라도 매번 동일한 판단을 할 수는 없기 때문에, 방사성의약품의 정제 품질이 고순도로 일정하게 유지되기 어려운 측면이 있었다. 특히, 도 2의 (b)에 나타난 바와 같이 T_1~T_2 구간과 T_3~T_4 구간이 혼재되어 있는 경우에는 작업자가 정제된 방사성의약품에 해당되는 구간을 정확하게 파악하기 더욱 어려워, 정제된 방사성의약품의 생산성이 떨어지게 되거나, 정제된 방사성의약품임에도 불순물이 많이 포함되어 품질이 떨어지는 문제점이 있었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 전술한 바와 같은 문제점들을 해결하기 위해 창출된 것으로서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 방사성의약품을 보다 고순도의 일정한 품질로 정제하면서 정제된 방사성의약품의 생산성도 크게 향상시킬 수 있는 방사성의약품 자동정제 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기한 과제를 달성하기 위한 본 발명의 한 실시예에 따른 방사성의약품 자동정제 방법은 미리 설정된 시점에서의 HPLC의 검출기를 통과하는 시료에 대한 상기 검출기의 신호값을 검출기 기준신호값(O_{n1})으로 저장하고, 상기 검출기를 통과하는 시료에 대한 방사선센서의 신호값을 센서 기준신호값(O_{n2})으로 저장하는 단계, 미리 설정된 시간 동안 상기 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 상기 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같게 되면, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계, 상기 미리 설정된 시간 동안 상기 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 상기 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 상기 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같도록 요구하는 시작조건에 불만족하면 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하고 다시 상기 시작조건의 만족 여부를 체크하고, 상기 시작조건을 만족하면 상기 검출기를 통과하는 시료를 정제된 방사성의약품으로 저장하는 컷 프로세스를 진행하는 단계, 상기 미리 설정된 시간 동안 상기 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내가 되도록 요구하는 종료조건을 불만족하면 상기 센서 평균신호값(R_{avg})으로 상기 센서 기준신호값(O_{n2})을 갱신하고 다시 상기 종료조건의 만족 여부를 체크하고, 상기 종료조건을 만족하면 상기 컷 프로세스를 종료하는 단계를 포함한다.

[0013] 상기 미리 설정된 시점은 상기 검출기를 통과하는 시료에 대한 상기 검출기의 신호값이 상승하기 시작하는 시점일 수 있다.

[0014] 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계는 상기 미리 설정된 시간 동안 검출되는 상기 검출기의 신호값을 평균하여 검출기 평균신호값(U_{avg})을 산정하는 단계, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 상기 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 작을 경우, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})을 산정하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계, 그리고 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 상기 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같을 경우, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 상기 컷 프로세스를 진행하는 단계는 상기 미리 설정된 시간 동안 검출되는 상기 검출기의 신호값 및 상기 방사선센서의 신호값을 각각 평균하여 검출기 평균신호값(U_{avg}) 및 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하는 단계, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위를 벗어나거나, 상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 상기 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 작을 경우, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신한 후, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg}) 및 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계, 상기 검출기 평균신호값(U_{avg})이 상기 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 상기 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같을 경우, 상기 컷 프로세스를 시작하는 단계, 그리고 상기 미리 설정된 시간 동안 검출되는 상기 방사선센서의 신호값을 평균하여 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하면서 상기 컷 프로세스를 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 컷 프로세스를 종료하는 단계는 상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위를 벗어나는 경우, 상기 센서 평균신호값(R_{avg})으로 상기 센서 기준신호값(O_{n2})을 갱신한 후, 상기 컷 프로세스를 수행하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계, 그리고 상기 센서 평균신호값(R_{avg})이 상기 센서

기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내인 경우, 상기 자동 컷 프로세스를 종료하는 단계를 포함할 수 있다.

[0017] 상기 미리 설정된 시간은 상기 검출기 또는 상기 방사선센서의 신호값에 포함되는 노이즈 또는 오차를 평균을 통해 감소시킬 수 있는 시간일 수 있다.

[0018] 상기 미리 설정된 시간은 단위시간(δ)의 배수인 시간이고, 상기 단위시간(δ)은 상기 검출기가 신호값을 검출하는 간격 또는 상기 방사선센서가 신호값을 측정하는 간격일 수 있다.

[0019] 상기 검출기는 자외선검출기일 수 있다.

[0020] 한편, 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨터로 읽을 수 있는 매체는 본 발명의 한 실시예에 따른 방사성의약품 자동정제 방법을 수행하기 위한 프로그램 명령을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 의하면, HPLC의 검출기와 방사선센서를 이용하여 불순물이 포함되지 않으면서 방사선량이 존재하는 구간을 자동으로 검출해냄으로써, 방사성의약품을 보다 고순도의 일정한 품질로 정제할 수 있고, 수작업이 필요없어 보다 효율적으로 정제가 이루어질 수 있으며, 이에 따라 정제된 방사성의약품의 생산성도 크게 향상될 수 있다.

[0022] 또한, 검출기나 방사선센서의 신호값에 섞여있는 불규칙한 노이즈 및 오차를 이동평균하여 보정함으로써, 불순물이 검출되지 않는 구간이면서 방사선량이 존재하는 구간을 찾아내어 컷 프로세스를 진행시켜 자동적으로 고순도의 효율적인 정제가 이루어지도록 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 HPLC(High Performance Liquid Chromatography, 고성능액체크로마토그래피)의 구성을 나타낸 개념도이다.

도 2는 HPLC의 검출기를 통과하는 시료에 대한 자외선검출기(UV detector)의 신호값(mAU)과 방사선센서(radioactive detector)의 신호값(mAU)이 시간(min)에 따라 표시되는 그래프의 두 가지 예를 나타낸 도면이다.

도 3은 본 발명의 한 실시예에 따른 방사성의약품 자동정제 방법의 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하에서 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참조로 상세히 설명한다.

[0025] 본 발명은 HPLC(High Performance Liquid Chromatography, 고성능액체크로마토그래피)와 방사선센서를 이용하여 HPLC의 검출기를 통과하는 시료 중 불순물이 포함되지 않으면서 방사선량이 검출되는 시료 구간을 자동적으로 잘라냄(컷 프로세스)으로써, 고순도로 정제된 방사성의약품을 효율적으로 생산할 수 있는 방사성의약품 자동정제 방법에 관한 것이다.

[0026] 도 1을 참조하여 본 발명에 이용되는 HPLC에 관하여 간략히 살펴보면, HPLC는 크로마토그래피(chromatography) 기능을 자동화한 것이다. 여기서, 크로마토그래피란 혼합된 시료가 HPLC의 컬럼(column)과 같은 분리관의 고정상(stationary phase)과 이동상(mobile phase)을 통하여 흐르면서, 시료가 고정상과 이동상 사이의 분배작용, 흡착작용, 이온교환, 시료의 크기 차이에 의한 배제작용 등의 물리적, 화학적 작용을 일으켜 각각의 단일성분으로 분리되는 현상을 의미한다. 또한 도 1에 나타난 바와 같이, HPLC는 송액장치(Delivery systems)인 펌프(pump), 시료주입기(injector), 분리관인 컬럼(column), 그리고 검출기(detector)를 포함할 수 있다.

[0027] 그리고 본 발명에 이용되는 방사선센서는 HPLC의 컬럼을 지나 검출기를 통과하는 시료의 방사선량을 측정하는 역할을 할 수 있다. 이러한 방사선센서는 방사선량의 검출을 위해서는 지향성인 것이 바람직하다.

[0028] 한편, 도 3은 본 발명의 한 실시예에 따른 방사성의약품 자동정제 방법의 흐름도이다.

[0029] 도 3을 참조하면, 본 발명의 한 실시예에 따른 방사성의약품 자동정제 방법(이하 '본 방사성의약품 자동정제 방법'이라 함)(S100)은 미리 설정된 시점에서의 HPLC의 검출기를 통과하는 시료에 대한 검출기의 신호값을 검출기 기준신호값(O_{n1})으로 저장하고, 검출기를 통과하는 시료에 대한 방사선센서의 신호값을 센서 기준신호값(O_{n2})으로

저장하는 단계(S1)를 포함한다.

[0030] 여기서, 현재의 검출기의 신호값과 방사선센서의 신호값을 각각 기준신호값(O_{n1}, O_{n2})으로 기록하게 되는 미리 설정된 시점은, 검출기를 통과하는 시료에 대한 검출기의 신호값이 상승하기 시작하는 시점일 수 있다. 예시적으로 도 2의 (a) 및 (b)에서 보았을 때, 미리 설정된 시점은 자외선검출기(UV detector)를 통해 검출되는 신호값이 상승하기 시작하는 T_1일 수 있다.

[0031] T_1과 같이 검출기의 신호값이 상승하기 시작하는 시점은 방사성의약품의 종류, 방사능세기, 사용된 전구체 등에 따라서 달라지지만, 각각의 경우에 따라 실험적으로 미리 구할 수 있다. 이같이 검출기의 신호값이 상승하기 시작하는 시점을 미리 구하여 기준신호값(O_{n1}, O_{n2})이 기록되는 미리 설정된 시점으로 세팅해두게 되면, 검출기의 신호값이 상승하기 시작하는 시점에 도달할 때까지 나타나는 임의의 피크(peak)들은 노이즈로 간주하여 무시할 수 있으므로, 본 방사성의약품 자동정제 방법(S100)이 보다 정확하게 수행될 수 있다.

[0032] 또한, 검출기는 자외선검출기일 수 있다. 시료에 대한 신호를 검출하는 HPLC의 검출기(detector)로는 일반적으로 자외선검출기(UV detector)가 이용될 수 있다. 자외선검출기는 자외선을 시료에 조사할 때 발생하는 파장을 통해 원하는 시료인지를 확인하는 방식으로 구동된다. 이를테면 검출기로부터의 특정 파장의 빛이 시료에 흡수되면, 그 흡수량을 검출기에 전기적인 신호로 나타낼 수 있고, 이를 통해 시료의 정량 분석이 이루어질 수 있다. 다만, HPLC의 검출기는 자외선검출기에만 한정되는 것은 아니다.

[0033] 그리고 도 3을 참조하면, 본 방사성의약품 자동정제 방법(S100)은 미리 설정된 시간 동안 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같게 되면, 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계(S2)를 포함한다.

[0034] 도 2의 (a) 및 (b)를 참조하면, 미리 설정된 시간 동안 검출기의 신호값을 평균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같게 되는 시점이라 함은, 검출기의 신호값(UV값)이 확실하게 상승하기 시작하는 시점(이를테면 T_1 또는 T_1을 조금 지난 시점), 즉 컬럼에서 분리된 불순물이 검출기를 통과하기 시작하는 시점을 의미할 수 있다.

[0035] 보다 상세하게는, 이러한 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계(S2)는 미리 설정된 시간 동안 검출되는 검출기의 신호값을 평균하여 검출기 평균신호값(U_{avg})을 산정하는 단계(S21), 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 검출기의 허용오차값(σ_1)(tolerance)의 합보다 작을 경우, 검출기 평균신호값(U_{avg})을 산정하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계(S22), 그리고 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 검출기의 허용오차값(σ_1)의 합보다 크거나 같을 경우, 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하는 단계(S23)를 포함할 수 있다.

[0036] 여기서, 미리 설정된 시간은 검출기 또는 방사선센서의 신호값에 포함되는 노이즈 또는 오차를 평균을 통해 감소시킬 수 있는 시간일 수 있다.

[0037] 예시적으로, 이러한 미리 설정된 시간은 도 3에 나타난 바와 같이 단위시간(δ)의 배수(m회)인 시간일 수 있다. 이때, m값은 미리 설정된 시간이 상술한 바와 같이 노이즈에 의한 불규칙한 신호를 평균함으로써 제거할 수 있는 정도의 충분한 시간이 될 수 있도록 정할 수 있다. 이러한 m값 또는 미리 설정된 시간은 제조하고자 하는 방사성의약품에 대해 반복적인 실험을 수행함으로써 최적의 값 또는 시간으로 설정할 수 있을 것이다. 이와 같이 신호값을 이동평균함으로써 노이즈와 오차가 보정되어, 실제로 정제된 방사성의약품으로 생산될 구간을 자동으로 찾아내는 컷 프로세스가 보다 정확하게 진행될 수 있다.

[0038] 또한, 상술한 단위시간(δ)은 검출기가 신호값을 검출하는 간격 또는 방사선센서가 신호값을 측정하는 간격일 수 있다. 달리 말하면, 단위시간(δ)은 검출기의 신호값(UV값)을 검출기로부터 받는데 소요되는 시간, 또는 방사선센서의 신호값(RA값)을 방사선센서로부터 받는데 소요되는 시간일 수 있다. 즉, 미리 설정된 시간을 단위시간(δ) 간격의 배수(m회)인 시간으로 한다는 것은 검출기 또는 방사선센서로부터 신호값이 m회 출력되는 시간으로 한다는 것을 의미할 수 있으며, m회 출력된 신호값을 평균함으로써 노이즈 또는 오차를 최대한 제거하는 보정을 한다는 것을 의미할 수 있다.

[0039] 그리고 도 3을 참조하면, 본 방사성의약품 자동정제 방법(S100)은 미리 설정된 시간 동안 검출기의 신호값을 평

균한 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같도록 요구하는 시작조건을 불만족하면 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신하고 다시 시작조건의 만족 여부를 체크하고, 시작조건을 만족하면 검출기를 통과하는 시료를 정제된 방사성의약품으로 저장하는 컷 프로세스를 진행하는 단계(S3)를 포함한다.

[0040] 여기서, 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내라는 시작조건의 의미는 도 3에 나타난 바와 같이 검출기 평균신호값(U_{avg})과 검출기 기준신호값(O_{n1})의 차이의 절대값이 0에 근사해야 한다는 의미일 수 있다. 이러한 동일하다고 인정되는 허용범위의 크기는 검출기의 오차범위, 방사성의약품의 종류, 사용된 전구체의 종류나 양, 미리 설정된 시간 등을 고려하여 결정함이 바람직하다.

[0041] 도 2의 (a) 및 (b)를 참조하면, T_1과 T_2 사이의 구간에서는 검출기 평균신호값(U_{avg})은 계속 커지거나 작아지며 변화되므로, 이전의 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 갱신되어 있는 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하게 될 수 없다. 하지만, T_2를 지나면 검출기 평균신호값(U_{avg})은 거의 일정해지므로 이전의 미리 설정된 시간에 대한 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 갱신되어 있는 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내에 들 수 있게 된다. 즉, 이러한 시작조건을 통해 컬럼에서 분리된 불순물이 검출기를 모두 통과하여 더 이상 불순물이 포함되지 않을 수 있는 시점(T_2)을 자동으로 찾아낼 수 있다. 또한 이와 동시에 미리 설정된 시간 동안 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같게 되는 시점, 즉 방사선센서의 신호값(RA값)이 확실하게 상승하는 시점을 자동으로 찾아낼 수 있다.

[0042] 예시적으로 도 2의 (a)를 참조하면, 이러한 시작조건을 통해 T_3 시점(또는 T_3 시점을 조금 지난 시점)을 찾아낼 수 있다. 즉, T_3 시점에서는 검출기 평균신호값(U_{avg})은 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일범위에 있을 것이고, 방사선센서의 신호값(RA값)은 상승하기 시작할 것이므로, 상술한 시작조건이 만족된다. 즉, 이렇게 찾아낸 T_3 시점은 불순물은 포함되지 않으면서 방사선량을 갖고 있는 시료의 부분이 검출기를 통과하는 시점이 될 수 있다.

[0043] 한편 도 2의 (b)를 참조하면, 이러한 시작조건을 통해 T_3이 아닌 T_2 시점(또는 T_2 시점을 조금 지난 시점)을 찾아낼 수 있다. T_3 시점에서는 방사선센서의 신호값(RA값)은 상승하기 시작하겠지만 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일범위에 있지는 않을 것이므로 상술한 시작조건이 동시에 만족되지 못한다. 하지만 T_2 시점에서는 검출기 평균신호값(U_{avg})은 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일범위에 있고, 방사선센서의 신호값(RA값)은 상승하고 있으므로, 상술한 시작조건이 만족된다. 즉, 이렇게 찾아낸 T_2 시점은 불순물은 포함되지 않으면서 방사선량을 갖고 있는 시료의 부분이 검출기를 통과하는 시점이 될 수 있으므로, 이 시점부터 검출기를 통과하는 시료를 정제된 방사성의약품으로 저장하는 컷 프로세스가 진행되도록 하는 것이다.

[0044] 보다 상세하게는, 이러한 컷 프로세스를 진행하는 단계(S3)는 미리 설정된 시간 동안 검출되는 검출기의 신호값 및 방사선센서의 신호값을 각각 평균하여 검출기 평균신호값(U_{avg}) 및 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하는 단계(S31), 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위를 벗어나거나, 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 작을 경우, 검출기 평균신호값(U_{avg})으로 검출기 기준신호값(O_{n1})을 갱신한 후, 검출기 평균신호값(U_{avg}) 및 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계(S32), 검출기 평균신호값(U_{avg})이 검출기 기준신호값(O_{n1})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내이면서, 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 방사선센서의 허용오차값(σ_2)의 합보다 크거나 같을 경우, 컷 프로세스를 시작하는 단계(S33), 그리고 미리 설정된 시간 동안 검출되는 방사선센서의 신호값을 평균하여 센서 평균신호값(R_{avg})을 산정하면서 컷 프로세스를 수행하는 단계(S34)를 포함할 수 있다.

[0045] 그리고 도 3을 참조하면, 본 방사성의약품 자동정제 방법(S100)은 미리 설정된 시간 동안 방사선센서의 신호값을 평균한 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내가 되도록 요구하는 종료조건을 불만족하면 센서 평균신호값(R_{avg})으로 센서 기준신호값(O_{n2})을 갱신하고 다시 종료조건의 만족 여

부를 체크하고, 종료조건을 만족하면 컷 프로세스를 종료하는 단계(S4)를 포함한다.

[0046] 여기서, 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내라는 조건의 의미는 도 3에 나타난 바와 같이 센서 평균신호값(R_{avg})과 센서 기준신호값(O_{n2})의 차이의 절대값이 0에 근사해야 한다는 의미일 수 있다. 이러한 동일하다고 인정되는 허용범위의 크기는 방사선센서의 오차범위, 방사성의약품의 종류, 미리 설정된 시간 등을 고려하여 결정함이 바람직하다.

[0047] 도 2의 (a) 및 (b)를 참조하면, T_3과 T_4 사이의 구간에서는 센서 평균신호값(R_{avg})은 계속 커지거나 작아지며 변화되므로, 이전의 센서 평균신호값(R_{avg})으로 갱신되어 있는 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하게 될 수 없다. 하지만, T_3을 지나면 센서 평균신호값(R_{avg})은 거의 일정해지므로 이전의 미리 설정된 시간에 대한 센서 평균신호값(R_{avg})으로 갱신되어 있는 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내에 들 수 있게 된다. 즉, 이러한 종료조건을 통해 더 이상 방사선량이 측정되지 않는 시점(T_4)을 자동으로 찾아낼 수 있다.

[0048] 예시적으로 도 2의 (a) 및 (b)를 참조하면, 이러한 종료조건을 통해 T_4 시점(또는 T_3 시점을 조금 지난 시점)을 찾아낼 수 있다. 즉, T_4 시점에서는 센서 평균신호값(R_{avg})은 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일범위에 있을 것이므로 상술한 종료조건이 만족된다. 즉, 이렇게 찾아낸 T_4 시점은 방사선량을 갖고 있는 시료의 부분이 검출기를 모두 통과한 시점이 될 수 있으므로, 이 시점에 검출기를 통과하는 시료를 정제된 방사성의약품으로 저장하는 컷 프로세스가 종료될 수 있다.

[0049] 보다 상세하게는, 이러한 컷 프로세스를 종료하는 단계(4)는 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위를 벗어나는 경우, 센서 평균신호값(R_{avg})으로 센서 기준신호값(O_{n2})을 갱신한 후, 컷 프로세스를 수행하는 단계가 다시 수행되도록 하는 단계(S41), 그리고 센서 평균신호값(R_{avg})이 센서 기준신호값(O_{n2})과 동일하다고 인정되는 허용범위 이내인 경우, 자동 컷 프로세스를 종료하는 단계(S42)를 포함할 수 있다.

[0050] 본 발명에 의하면, 상술한 바와 같이 HPLC의 검출기와 방사선센서를 이용하여 불순물이 포함되지 않으면서 방사선량이 존재하는 구간을 자동으로 검출해냄으로써, 방사성의약품을 보다 고순도의 일정한 품질로 정제할 수 있고, 수작업이 필요 없어 보다 효율적으로 정제가 이루어질 수 있으며, 이에 따라 정제된 방사성의약품의 생산성도 크게 향상될 수 있다.

[0051] 또한, 검출기나 방사선센서의 신호값에 섞여있는 불규칙한 노이즈 및 오차를 이동평균하여 보정함으로써, 불순물이 검출되지 않는 구간이면서 방사선량이 존재하는 구간을 찾아내어 컷 프로세스를 진행시켜 자동적으로 고순도의 효율적인 정제가 이루어지도록 할 수 있다.

[0052] 한편, 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨터로 읽을 수 있는 매체는 본 방사성의약품 자동정제 방법(S100)을 수행하기 위한 프로그램 명령을 포함할 수 있다.

[0053] 즉, 본 발명의 실시예는 다양한 컴퓨터로 구현되는 동작을 수행하기 위한 프로그램 명령을 포함하는 컴퓨터로 읽을 수 있는 매체를 포함할 수 있다. 이 매체는 지금까지 설명한 것과 같이 본 방사성의약품 자동정제 방법(S100)을 실행하기 위한 프로그램 또는 프로세스를 기록한다. 이 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 매체의 예로는 하드디스크, 플로피디스크 및 자기테이프와 같은 자기 매체, CD 및 DVD와 같은 광기록 매체, 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 자기-광 매체, 롬, 램, 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 구성된 하드웨어 장치 등이 있다. 또는 이러한 매체는 프로그램 명령, 데이터 구조 등을 지정하는 신호를 전송하는 반송파를 포함하는 광 또는 금속선, 도파관 등의 전송 매체일 수 있다. 프로그램 명령의 예로는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함할 수 있다.

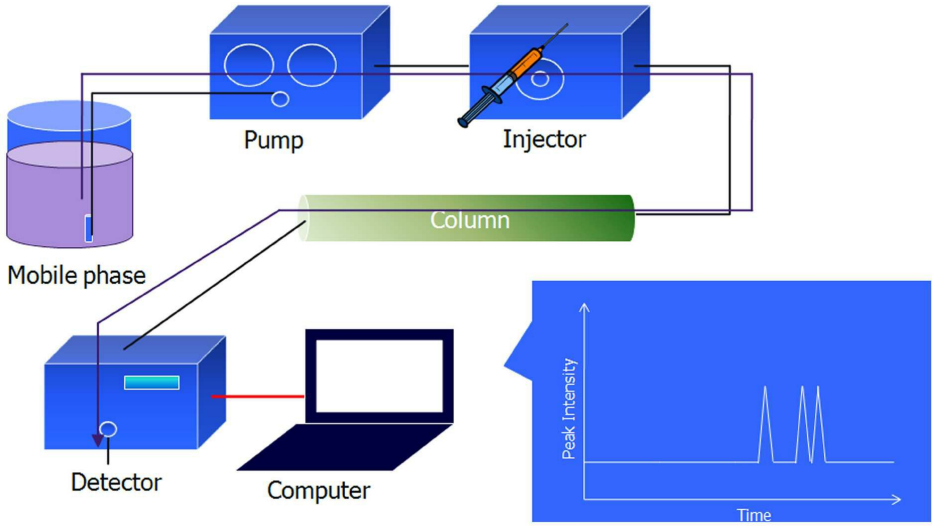
[0054] 이상에서 본 발명의 실시예를 설명하였으나, 본 발명의 권리범위는 이에 한정되지 아니하며 본 발명의 실시예로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 용이하게 변경되어 균등한 것으로 인정되는 범위의 모든 변경 및 수정을 포함한다.

부호의 설명

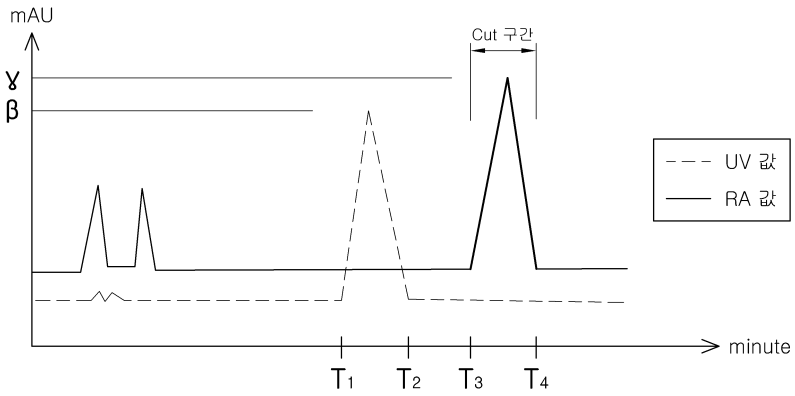
[0055] S100. 방사성의약품 자동정제 방법

도면

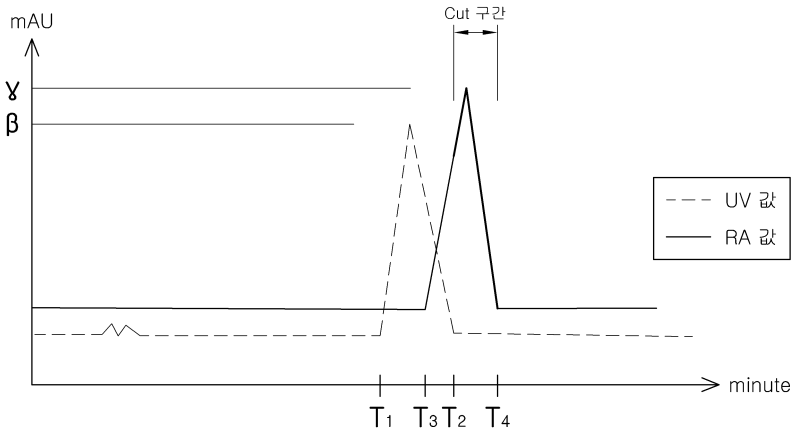
도면1


Pump
Injector
Column
Mobile phase
Detector
Computer
Peak Intensity
Time

도면2

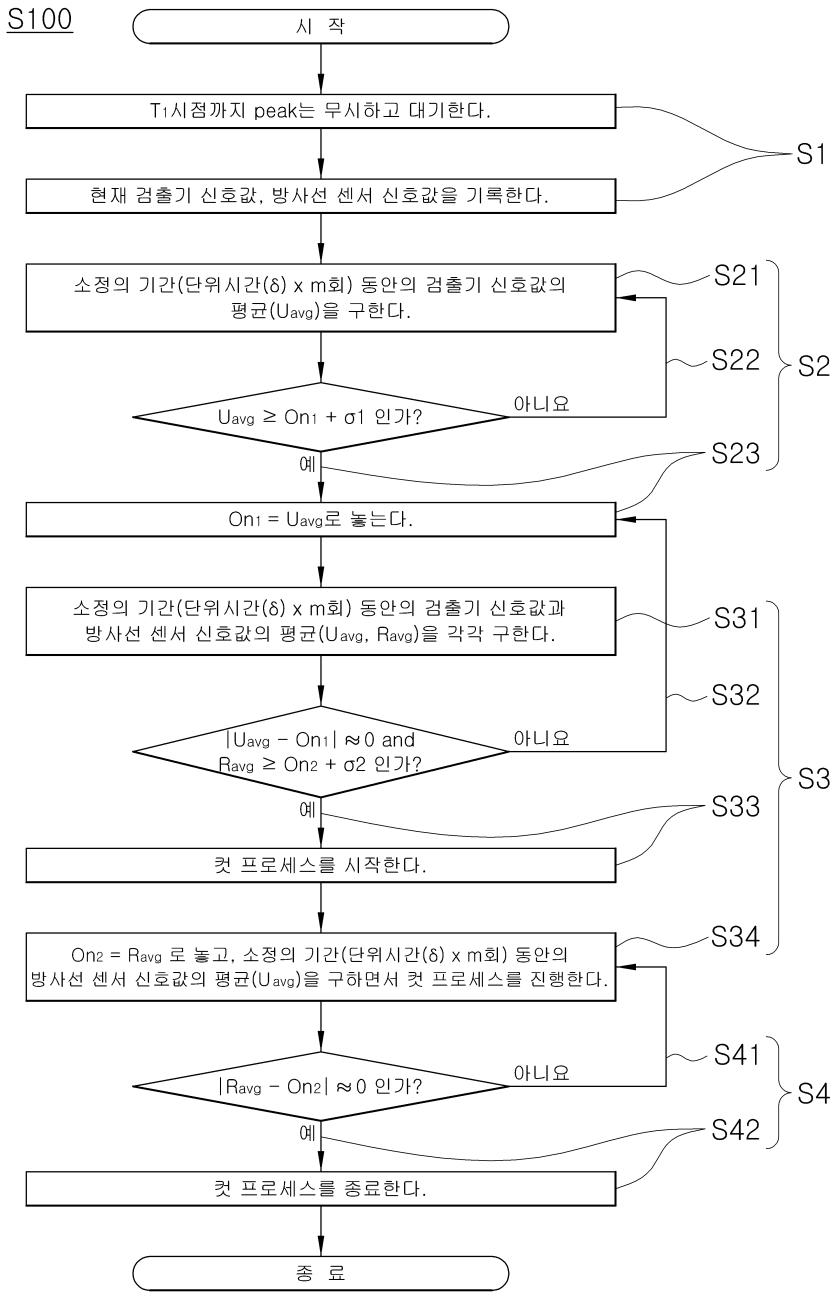

mAU
γ
β
Cut 구간
UV 값
RA 값
minute
T1
T2
T3
T4

(a)


mAU
γ
β
Cut 구간
UV 값
RA 값
minute
T1
T3
T2
T4

(b)

도면3


S100
시 작
T1시점까지 peak는 무시하고 대기한다.
현재 검출기 신호값, 방사선 센서 신호값을 기록한다.
S1
소정의 기간(단위시간(δ) x m회) 동안의 검출기 신호값의 평균(Uavg)을 구한다.
S21
Uavg ≥ On1 + σ1 인가?
아니요
S22
예
S23
S2
On1 = Uavg로 놓는다.
소정의 기간(단위시간(δ) x m회) 동안의 검출기 신호값과 방사선 센서 신호값의 평균(Uavg, Ravg)을 각각 구한다.
S31
|Uavg - On1| ≈0 and Ravg ≥ On2 + σ2 인가?
아니요
S32
예
S33
S3
컷 프로세스를 시작한다.
On2 = Ravg 로 놓고, 소정의 기간(단위시간(δ) x m회) 동안의 방사선 센서 신호값의 평균(Uavg)을 구하면서 컷 프로세스를 진행한다.
S34
|Ravg - On2| ≈0 인가?
아니요
S41
예
S42
S4
컷 프로세스를 종료한다.
종 료