



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0008463
(43) 공개일자 2017년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61J 1/00 (2016.01)

(52) CPC특허분류

A61J 1/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0099678

(22) 출원일자 2015년07월14일

심사청구일자 2015년07월14일

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자

지대윤

서울특별시 용산구 이촌로65가길 51 215-804 (이촌동, 한가람아파트)

박찬수

서울특별시 성동구 연무장3길 21, 2층

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다울

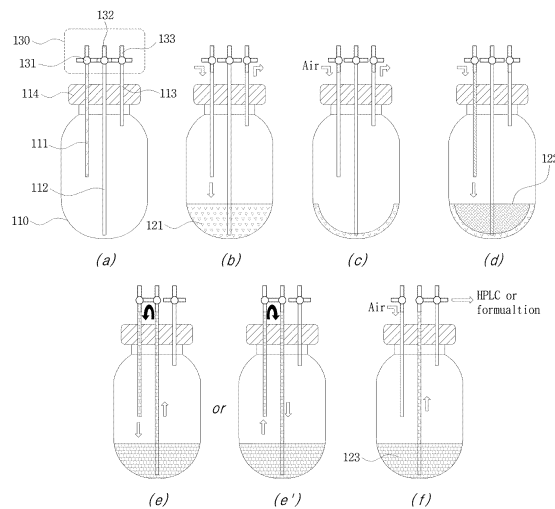
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기 및 그를 이용한 방사성 의약품 제조방법

(57) 요약

본 발명은 영상진단 등에 이용되는 방사성 의약품을 제조하는 과정에서 반응용기내의 표지용액이 역류하지 않게 하고, 버블의 발생을 줄이기 위한 방사성의약품 제조장치의 반응용기 및 이를 이용하여 방사성 시약을 반응시키는 방법에 관한 것으로서, 표지화 과정에서 반응용기 내에 양압이 발생한다 하더라도 반응용기에 연결된 라인들이 연통되어 순환유로를 이루어 역류가 발생하지 않고 방사성시약과, 전구체 반응용액이 반응 수율이 높아질 수 있는 반응용기 및 방법을 제공한다.

대표도



(72) 발명자

이교철

서울특별시 노원구 노원길 75 한국원자력의학원 국
가방사선비상진료센터 304

길희섭

서울특별시 성동구 연무장3길 21, 2층

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014M3C1A8066306

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 신기술융합형성장동력사업본부

연구사업명 신기술융합형성장동력사업

연구과제명 PET 방사성의약품 생산용 고성능 자동합성장비 제품화 연구

기 여 율 1/1

주관기관 서강대학교 산학협력단

연구기간 2014.12.01 ~ 2015.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

방사성시약 및 반응시약이 공급되어 반응하는 반응용기와,
 상기 반응용기를 밀폐하는 리드와,
 하단부가 상기 리드 하측으로 연장되며 상단부가 상기 리드를 통과하여 반응용기 상측으로 연장된 제1 라인과,
 하단부가 상기 반응용기의 바닥면에 접촉하고 상단부가 상기 리드를 통과하여 반응용기 상측으로 연장된 제2 라인과,
 하단부가 상기 리드 하측으로 연장되며 상기 반응용기 내에 유입되는 시약들 또는 이들의 혼합물에 접촉하지 않도록 반응용기 상부에 위치되며 상단부가 상기 리드를 통과하여 반응용기 상측으로 연장된 제3 라인을 포함하며,
 상기 방사성시약과 상기 반응시약이 표지화 반응하는 중에 상기 제3 라인은 밀폐되고, 상기 제1 및 제2 라인은 상단부가 서로 연통되어 순환유로를 형성하는
 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 2

청구항 1에 있어서,
 상기 제1 라인의 상단부는 유로를 밀폐하거나 유로의 방향을 조절하는 제1 밸브와 결합되고, 상기 제2 라인의 상단부는 유로를 밀폐하거나 유로의 방향을 조절하는 제2 밸브와 결합되고, 상기 제3 라인의 상단부는 유로를 밀폐하거나 유로의 방향을 조절하는 제3 밸브와 결합되는
 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 3

청구항 2에 있어서,
 상기 제1 밸브 내지 상기 제3 밸브 각각은, 허브와, 상기 허브를 중심으로 분기된 제1 배관, 제2 배관 및 제3 배관을 구비하며,
 상기 각 밸브의 자세에 따라 상기 제1 내지 제3 배관들 중 선택된 두 개의 배관이 연통되며,
 상기 각 밸브의 자세에 따라 측을 향하는 배관이 상기 밸브와 결합된 라인의 상단과 연통되고, 상기 각 밸브의 상기 배관들 중 하측을 향하는 배관이 존재하지 않는 경우 상기 라인의 상부는 밀폐되는
 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 4

청구항 3에 있어서,
 상기 제1 배관은 상기 제2 및 제3 배관 사이의 중앙에 배치되며,
 상기 제1 배관이 상방을 향하는 경우, 상기 제1 배관을 제외한 양측의 상기 제2 및 제3 배관이 연통되어 상기 밸브에 결합된 상기 라인이 밀폐되고,

상기 밸브를 회전시켜 상기 제1 배관이 측면을 향하는 경우, 상기 제1 배관과 제2 배관 또는 제3 배관 중 아래를 향하는 배관과 상기 밸브에 결합된 상기 라인이 연통되어 유로를 형성하는

방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 제1 라인의 하단부는 상기 반응용기 내로 유입된 액체보다 상측에 위치되고,

상기 제2 라인의 하단부는 상기 반응용기의 바닥면에 접촉하고,

상기 제3 라인의 하단부는 상기 반응용기 상단부에 위치되어 상기 반응용기 내로 유입된 액체보다 상측에 위치되는

방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 제1 라인은 상기 방사성시약 또는 상기 반응시약이 유입되는 시약공급라인이며,

상기 제2 라인은 상기 방사성시약 및 상기 반응시약의 반응이 완료되어 형성된 표지용액을 배출하기 위한 표지용액배출라인이며,

상기 제3 라인은 상기 방사성시약 또는 상기 반응시약이 유입되는 경우 용기 내부의 압력이 증가되지 않도록 상기 반응용기 내부의 가스를 배출하고, 상기 방사성시약의 건조과정에서 증발된 가스를 배출하며, 상기 방사성시약과 상기 반응시약의 표지화 반응시 상기 반응용기 내부를 밀폐하는 배압라인인

방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 7

청구항 5에 있어서,

상기 제1 라인은 상기 방사성시약 및 상기 반응시약의 반응이 완료된 표지용액 배출시 공기를 유입하는 공기유입라인이고,

상기 제2 라인은 상기 방사성시약 및 상기 반응시약이 유입하고, 상기 방사성시약 및 상기 반응시약의 반응이 완료되어 형성된 표지용액을 배출하는 시약공급라인 동시에 표지용액배출라인이며,

상기 제3 라인은 상기 방사성시약 또는 상기 반응시약이 유입되는 경우 용기 내부의 압력이 증가되지 않도록 상기 반응용기 내부의 가스를 배출하고, 상기 방사성시약의 건조과정에서 증발된 가스를 배출하며, 상기 방사성시약과 상기 반응시약의 반응시 상기 반응용기 내부를 밀폐하는 배압라인인

방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 8

청구항 6 또는 7에 있어서,

상기 반응용기의 바닥면은 경사를 갖는 경사부와 연결되고,

상기 시약공급라인의 하단부는 상기 경사부 상측에 위치하여, 상기 제1 라인으로 유입되는 액체가 상기 경사부를 따라 상기 바닥면 측으로 유입되는

방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 시약공급라인의 하단부는 상기 경사부에 접촉하는 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기.

청구항 10

방사성시약 및 반응시약이 공급되어 반응하는 반응용기와, 상기 반응용기로 상기 방사성시약 및 반응시약을 공급하거나 배출하고 상기 반응용기 내의 기체의 유출입을 조절하는 둘 이상의 라인을 구비하는 방사성 의약품 제조 장치의 반응용기를 이용하여 방사성 의약품을 제조하는 방법에 있어서,

상기 방사성시약을 반응용기로 유입하는 방사성시약공급단계, 상기 유입된 방사성시약의 용매를 상기 반응용기 내에서 증발시키는 건조단계, 상기 건조된 방사성시약에 상기 반응시약을 유입하는 반응시약공급단계, 상기 반응용기 내에서 상기 방사성시약과 상기 반응시약을 반응시켜 표지화하는 표지화단계, 그리고 상기 표지화단계 완료 후 제조된 표지용액을 배출하는 배출단계를 포함하되,

상기 표지화단계에서 상기 둘 이상의 라인이 중 인접한 두 라인이 서로 연통되어 액체의 순환유로를 형성하는 방사성 의약품 제조방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 둘 이상의 라인들 중 적어도 하나는 상기 반응용기 기체를 외부로 배출하는 배압라인이며,

상기 방사성시약공급단계, 상기 건조단계, 상기 반응시약공급단계에서 상기 배압라인이 개방되어 상기 반응용기 내의 가스가 배출되는

방사성 의약품 제조방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 둘 이상의 라인은, 공기유입라인, 표지용액배출라인 및 배압라인을 포함하고,

상기 배출단계에서, 상기 공기유입라인을 통해 공기가 유입되고, 상기 배압라인은 밀폐되며, 상기 표지용액배출라인을 통해 상기 방사성 의약품이 배출되는

방사성 의약품 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 방사성 의약품의 안정적인 제조를 위한 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기 및 내부 순환 반응용기를 이용한 방사성 의약품 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대 의학의 발전으로 인간의 수명은 늘어났지만 여전히 각종 난치병에 대한 치료의 한계는 해결되지 못한 과제

로 남아 있다. 그 중 가파른 증가세를 보이고 있는 질병은 뇌 질환으로 이미 알려진 종류만 파킨슨병, 우울증, 정신분열증, 알츠하이머병 등으로 다양하며 이에 대한 치료법은 여전히 연구단계에 머물러 있다. 또한, 스트레스로 인한 현대병과 각종 암의 발생률은 계속적으로 증가세를 나타내고 있다. 하지만 이 모든 난치병들은 조기 진단만 이루어 진다면 어느 정도 완치가 가능하다고 알려져 있고, 이러한 이유로 조기 진단의 중요성이 강조되고 있다. 조기 진단중에 현재에는 분자 영상 기술에 대한 기대치가 가장 높게 나타나고 있으며 이러한 진단법은 정확도에 있어서도 높은 신뢰도를 가진다.

[0003] 분자 영상 기술은 특정 질병에 관여된 인체내 부위에 선택적으로 결합하는 화합물을 이용하여 분자 수준에서 질병의 영상을 얻는 것을 의미하고 이를 통해 조기 진단이 가능해진다. 분자 수준에서 질병을 영상화 한다는 것은 생화학적 변화 과정을 영상화하여 병소 부위의 생화학적 변화를 정량적으로 관찰하여 병의 발전 정도를 측정하고 치료 방향을 결정하게 된다. 핵의학 분자 영상 기술은 이러한 분자 영상 기술중 하나로써 방사성동위원소가 포함된 방사성의약품을 목표 질병에 선택적인 결합을 유도함으로써 질병의 유무를 파악하는 영상 기술이다. 방사선의약품에서 방출되는 방사선은 생체 투과율이 좋고 감도가 매우 우수하여 극소량의 추적자 사용만으로도 좋은 생체 영상을 얻을 수 있는 장점이 있다.

[0004] 대표적인 핵의학 영상 기술은 SPECT(single photon emission computed tomography, 단일광자방출단층촬영술)와 PET(positron emission tomography, 양전자방출 단층촬영술)으로 나눌 수 있다. 두 영상 기술은 사용되는 방사성 동위원소의 종류에 따라 영상을 얻는 방법에 차이가 있을 뿐 방사성의약품을 사용한다는 맥락은 동일하게 적용된다. 사용되는 방사성의약품은 반감기를 갖는 동위원소를 포함하며 이러한 특성상 사용 전 즉시 신속하게 제조하여야 한다. 뿐만 아니라, 임상 적용을 위해 높은 방사선량을 사용하는 경우 합성 및 정제, 정제 과정에서 방사선의 피폭이 우려 되기 때문에 특수한 장비를 필요로 한다. 핫셀(hot cell)은 납으로 구성된 후드로서 방사선을 효과적으로 차폐하는 기능을 하며 주로 이 공간 안에서 방사성의약품 제조가 이루어 진다. 또한 안정적인 생산을 위해 핫셀 내부에 자동합성장치를 위치시키고 이 장비를 이용해 제조하는 것이 일반적이다.

[0005] 방사성의약품에 사용되는 방사성동위원소는 플루오라이드($[^{18}\text{F}]\text{F}$), 탄소($[^{11}\text{C}]\text{C}$), 질소($[^{13}\text{N}]\text{N}$), 산소($[^{15}\text{O}]\text{O}$), 아이오딘 ($[^{123}\text{I}]$), 갈륨($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$)과 테크니슘($[^{99}\text{Tc}]$) 등이 있다. 이중 $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드는 적절한 반감기(110분)를 가지고 있어 양전자 방출단층촬영에 가장 많이 이용되고 있다. 방사성의약품에 사용되는 방사성동위원소는 불안정하여 방사선을 방출하면서 안정한 동위원소로 변하는데 이 때 방출하는 방사선을 질병의 진단 또는 치료에 사용 가능하다. 방사선은 알파선(α -ray), 베타선(β -ray), 감마선(γ -ray), 양전자선(positron, β^+ -ray) 등이 있다.

[0006] 현재에는 대부분의 방사성의약품이 자동합성장치에 의해 생산되고 있으며, 이는 방사성동위원소와 반응시약을 혼합하여 반응이 이루어지도록 하는 과정을 포함한다. 즉, 사이클로트론(cyclotron)에서 생성된 방사성동위원소가 자동합성장치에 공급되는 시점부터 반응시약과 혼합되어 표지화 반응을 진행하고 최종적으로 정제 과정을 거쳐 임상에 적용 가능한 방사성의약품을 제조하는 것이다. 이 과정을 작업자가 자동합성장치를 이용하지 않고 직접 수행할 경우 지속적으로 방사선에 노출 방출되기 때문에 피폭에 대한 위험이 있다. 따라서, 자동합성장치를 이용하는 것이 필수적이다. 자동합성장치의 도입은 방사성의약품의 대량 생산을 가능하게 하며 작업자의 피폭률을 낮추는 등 효과적인 생산 프로세스를 제공하게 된다.

[0007] 자동합성장치는 비카세트 타입과 카세트 타입으로 분류된다. CSCAM에서 개발 중인 sCUBE 시리즈 장비는 카세트 타입의 자동합성장치로 방사성 의약품 제조에 일회용 카세트를 사용하게 된다. 이러한 카세트 타입의 자동합성장치의 경우 제조 완료 후 세척이 필요하지 않고 단순 카세트 교체만으로 재사용 가능하기 때문에 GMP(우수의약품제조관리제도)에 준수하는 제조 방법으로 인정받게 된다. 따라서 제조가 빈번한 방사성의약품의 경우 카세트 타입의 자동합성장치를 사용하는 것이 비카세트 타입의 자동합성장치에 비하여 많은 장점을 가진다.

[0008] 방사성의약품 제조를 위한 기본적인 반응 프로세스는 방사성동위원소(예컨대, $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드)를 포함한 시약을 공급한 다음, 일정조건의 열을 가하여 동위원소 용출에 사용된 용매를 제거하고, 반응용액 (예컨대, 아세트니트릴, t-아밀알코올 등)과 용액내 녹아있는 시약을 공급하고, 가열하여 표지과정을 거친 후, 표지 된 중간체를 정제 하는 과정으로 이루어진다. 방사성동위원소의 공급부터 표지반응까지의 과정은 반응용기에서 진행되며, 표지 된 중간체의 정제는 반응용기에서 배출된 후 정제 시스템 내에서 수행된다.

[0009] 한편, 본 명세서에서 상기 방사성동위원소를 포함한 시약을 "방사선시약"이라고 하고, 반응에 이용되는 시약을 "반응시약"이라고 하며, 방사선시약과 반응시약의 표지과정 완료전의 혼합용액을 "반응용액"이라고 하고, 표지

된 중간체의 화합물을 "표지용액"이라고 한다.

- [0010] 도 1 및 도 2는 종래의 반응용기를 이용하여 방사성의약품 제조하는 과정을 도시한 것이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 종래의 방사성의약품 제조를 위해 이용되는 반응용기(10)는 방사성시약과 반응시약을 공급하고 반응 후 표지용액을 회수하기 위한 공급회수라인(11)과, 반응용기(10) 내부의 압력을 조절하기 위한 압력조절라인(12)을 포함한다.
- [0011] 반응된 표지용액을 효과적으로 회수하기 위해서 공급회수라인(11)은 반응용기(10)의 바닥 면까지 닿도록 디자인이 된다.
- [0012] 그러나, 반응단계는 가열조건으로 진행되며 이때 반응용기(10)내 온도가 올라감에 따라 반응용액의 기화가 발생되고 이로 인해 반응용기(10) 내에 양압이 걸리게 된다. 이때, 바닥 면까지 닿아 있는 공급회수라인(11)으로 반응용액이 역류될 수 있는 문제점이 있다. 이로 인해 반응용기(10)와 연결된 카세트까지 반응용액의 역류가 발생하게 되고 카세트의 파손까지 유발할 수 있다. 이러한 현상은 표지 수율을 불안정하게 하며 방사성 의약품 품질을 저해시키는 원인으로 작용한다.
- [0013] 또한, 도 2에 도시된 바와 같이, 도 1의 반응용기를 이용하여 방사성시약과 반응시약을 공급하는 과정을 살펴보면, 공급회수라인(11)을 통하여 시약들이 공급되면서(A) 시약이 바닥면과 충돌하면서 반응용기(10) 기벽 전체로 튀게 된다(B). 또한 방사성시약의 용출에 사용된 용매를 건조하는 단계를 거치는 동안 공급회수라인(11)으로 질소가 유입되는데(C) 용액에 잠겨있는 라인의 특성상 반응용액 안으로 질소가 공급되고(D), 공급되는 질소로 인하여 버블(22)이 발생하여 역시 방사성시약이 기벽 전체로 튀는 현상이 관찰된다(E). 방사성시약의 건조 후, 반응시약을 다시 공급회수라인(11)을 통하여 반응용기(10)로 공급할 때(F) 반응시약 역시 반응용기(10)의 기벽으로 튀는 현상이 일어나고(G), 기벽에 묻은 채로 반응 단계가 이루어져 표지의 효율을 저해하게 되고 결국 방사성의약품의 수율 변동을 초래하게 된다(H, I). 특히 방사성의약품은 방사성시약 또는 반응시약의 양에 민감하기 때문에 방사성 의약품의 품질관리가 불가능해 지고 제조에 실패하게 될 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서 방사성 의약품의 안정적인 제조를 위해 개발된 내부 순환 반응용기 및 내부 순환 반응용기가 포함된 카세트를 이용한 방사성 의약품 제조방법을 제공하는 것에 목적이 있다.

과제의 해결 수단

- [0015] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 방사성시약 및 반응시약이 공급되어 반응하는 반응용기와, 상기 반응용기를 밀폐하는 리드와, 하단부가 상기 리드 하측으로 연장되며 상단부가 상기 리드를 통과하여 반응용기 상측으로 연장된 제1 라인과, 하단부가 상기 반응용기의 바닥면에 접촉하고 상단부가 상기 리드를 통과하여 반응용기 상측으로 연장된 제2 라인과, 하단부가 상기 리드 하측으로 연장되며 상기 반응용기 내에 유입되는 시약들 또는 이들의 혼합물에 접촉하지 않도록 반응용기 상부에 위치되며 상단부가 상기 리드를 통과하여 반응용기 상측으로 연장된 제3 라인을 포함하며, 상기 방사성시약과 상기 반응시약이 표지화 반응하는 중에 상기 제3 라인은 밀폐되고, 상기 제1 및 제2 라인은 상단부가 서로 연통되어 순환유로를 형성하는, 방사성 의약품 제조 카세트의 내부 순환 반응용기를 제공한다.
- [0016] 상기 제1 라인의 상단부는 유로를 밀폐하거나 유로의 방향을 조절하는 제1 밸브와 결합되고, 상기 제2 라인의 상단부는 유로를 밀폐하거나 유로의 방향을 조절하는 제2 밸브와 결합되고, 상기 제3 라인의 상단부는 유로를 밀폐하거나 유로의 방향을 조절하는 제3 밸브와 결합되는 것이 바람직하다.
- [0017] 상기 제1 밸브 내지 상기 제3 밸브 각각은, 허브와, 상기 허브를 중심으로 분기된 제1 배관, 제2 배관 및 제3 배관을 구비하며, 상기 각 밸브의 자세에 따라 상기 제1 내지 제3 배관들 중 선택된 두 개의 배관이 연통되며, 상기 각 밸브의 자세에 따라 하측 방향을 향하는 배관이 상기 밸브와 결합된 라인의 상단과 연통되고, 상기 각 밸브의 상기 배관들 중 하측을 향하는 배관이 존재하지 않는 경우 상기 라인의 상부는 밀폐되는 것이 바람직하다.

다.

- [0018] 상기 제1 배관은 상기 제2 및 제3 배관 사이의 중앙에 배치되며, 상기 제1 배관이 상방을 향하는 경우, 상기 제1 배관을 제외한 양측의 상기 제2 및 제3 배관이 연통되어 상기 밸브에 결합된 상기 라인이 밀폐되고, 상기 밸브를 회전시켜 상기 제1 배관이 측면을 향하는 경우, 상기 제1 배관과 제2 배관 또는 제3 배관 중 아래를 향하는 배관과 상기 밸브에 결합된 상기 라인이 연통되어 유로를 형성하는 것이 바람직하다.
- [0019] 상기 제1 라인의 하단부는 상기 반응용기 내로 유입된 액체보다 상측에 위치되고, 상기 제2 라인의 하단부는 상기 반응용기의 바닥면에 접촉하고, 상기 제3 라인의 하단부는 상기 반응용기 상단부에 위치되어 상기 반응용기 내로 유입된 액체보다 상측에 위치되는 것이 바람직하다.
- [0020] 상기 제1 라인은 상기 방사성시약 또는 상기 반응시약이 유입되는 시약공급라인이며, 상기 제2 라인은 상기 방사성시약 및 상기 반응시약의 반응이 완료되어 형성된 표지용액을 배출하기 위한 표지용액배출라인이며, 상기 제3 라인은 상기 방사성시약 또는 상기 반응시약이 유입되는 경우 용기 내부의 압력이 증가되지 않도록 상기 반응용기 내부의 가스를 배출하고, 상기 방사성시약의 건조과정에서 증발된 가스를 배출하며, 상기 방사성시약과 상기 반응시약의 표지화 반응 시 상기 반응용기 내부를 밀폐하는 배압라인일 수 있다.
- [0021] 한편, 상기 제1 라인은 상기 방사성시약 및 상기 반응시약의 반응이 완료된 표지용액 배출시 공기를 유입하는 공기유입라인이고, 상기 제2 라인은 상기 방사성시약 및 상기 반응시약이 유입하고, 상기 방사성시약 및 상기 반응시약의 반응이 완료되어 형성된 표지용액을 배출하는 시약공급라인 동시에 표지용액배출라인이며, 상기 제3 라인은 상기 방사성시약 또는 상기 반응시약이 유입되는 경우 용기 내부의 압력이 증가되지 않도록 상기 반응용기 내부의 가스를 배출하고, 상기 방사성시약의 건조과정에서 증발된 가스를 배출하며, 상기 방사성시약과 상기 반응시약의 반응 시 상기 반응용기 내부를 밀폐하는 배압라인일 수 있다.
- [0022] 상기 반응용기의 바닥면은 경사를 갖는 경사부와 연결되고, 상기 시약공급라인의 하단부는 상기 경사부 상측에 위치하여, 상기 제1 라인으로 유입되는 액체가 상기 경사부를 따라 상기 바닥면 측으로 유입되는 것이 바람직하며, 상기 시약공급라인의 하단부는 상기 경사부에 접촉할 수 있다.
- [0023] 또한, 본 발명은 방사성시약 및 반응시약이 공급되어 반응하는 반응용기와, 상기 반응용기로 상기 방사성시약 및 반응시약을 공급하거나 배출하고 상기 반응용기 내의 기체의 유출입을 조절하는 둘 이상의 라인을 구비하는 방사성의약품 제조장치의 반응용기를 이용하여 방사성 의약품을 제조하는 방법에 있어서, 상기 방사성시약을 반응용기로 유입하는 방사성시약공급단계, 상기 유입된 방사성시약의 용매를 상기 반응용기 내에서 증발시키는 건조단계, 상기 건조된 방사성시약에 상기 반응시약을 유입하는 반응시약공급단계, 상기 반응용기 내에서 상기 방사성시약과 상기 반응시약의 반응용액을 표지화하는 표지화단계, 그리고 상기 표지화단계 완료 후 제조된 표지용액을 배출하는 배출단계를 포함하되, 상기 표지화단계에서 상기 둘 이상의 라인이 중 인접한 두 라인이 서로 연통되어 액체의 순환유로를 형성하는 방법을 제공한다.
- [0024] 상기 둘 이상의 라인들 중 적어도 하나는 상기 반응용기 기체를 외부로 배출하는 배압라인이며, 상기 방사성공급단계, 상기 건조단계, 상기 반응시약공급단계에서 상기 배압라인이 개방되어 상기 반응용기 내의 가스가 배출되는 것이 바람직하다.
- [0025] 상기 둘 이상의 라인은, 공기유입라인, 표지용액배출라인 및 배압라인을 포함하고, 상기 표지용액배출단계에서, 상기 공기유입라인을 통해 공기가 유입되고, 상기 배압라인은 밀폐되며, 상기 표지용액배출라인을 통해 상기 방사성 의약품이 배출되는 것이 바람직하다.

발명의 효과

- [0026] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따르면, 반응용기 내부의 압력이 변한다 하더라도 반응용기 내의 반응용액이 복수 개의 라인에 의해 형성된 순환라인을 따라 순환됨으로써 역류가 방지되고 이를 통해 방사성의약품의 제조를 안정적으로 제공할 수 있는 효과가 있다.
- [0027] 또한, 본 발명에 따르면 공급라인의 단부가 반응용기의 경사면에 인접하거나 접촉하도록 위치되어 공급되는 시약이 경사면을 따라 유입되기 때문에, 바닥 면에 부딪혀 튀는 것을 방지할 수 있고, 공급라인으로 질소 등 기체가 유입되지 않도록 밸브를 조절할 수 있어서, 반응용기 내에 공급된 방사성시약 또는 반응용액 내에 버블이 생기지 않게 할 수 있다. 즉, 반응용기 내에서 반응에 참여하지 않는 방사성시약이나 반응시약을 현저히 줄일 수

있어서, 제조된 시약의 안정적인 품질을 보장할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 종래기술에 따른 방사성의약품 제조에 사용되는 반응용기를 도시한 단면도,
 도 2는 도 1의 반응용기를 이용하여 표지용액을 합성하는 과정을 도시한 도면,
 도 3은 본 발명에 따른 방사성의약품 제조에 사용되는 내분순환 반응용기를 이용하여 표지용액을 합성하는 과정을 도시한 도면,
 도 4는 도 3에 도시된 반응용기에 설치된 밸브의 작동을 도시한 도면,
 도 5는 도 3의 반응용기를 이용하여 표지 용액을 합성하는 다른 과정을 도시한 도면,
 도 6은 본 발명에 따른 방사성의약품 제조에 사용되는 반응용기의 다른 실시예를 도시한 도면, 그리고
 도 7은 도 6의 반응용기를 이용하여 시약을 공급하는 과정을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 설명한다. 그러나 본 발명의 실시형태는 여러 가지의 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시형태로만 한정되는 것은 아니다. 도면에서의 요소들의 형상 및 크기 등은 보다 명확한 설명을 위해 과장될 수 있으며, 도면상의 동일한 부호로 표시되는 요소는 동일한 요소이다.
- [0030] 그리고 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 또는 "구비"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함하거나 구비할 수 있는 것을 의미 한다.
- [0031] 도 3 및 도 4는 본 발명에 따른 방사성의약품 제조에 사용되는 반응용기에 대한 제1 실시예를 도시한 것이다.
- [0032] 도 3 및 도 4에 도시된 바와 같이, 이 실시예는 [¹⁸F]등 방사성시약(121) 및 반응시약(122)이 공급되어 반응하는 반응용기(110)와, 하단부가 반응용기 내의 용액과 닿지 않도록 반응용기 상측에 위치되고 상단부는 반응용기의 반응용기를 밀봉하는 리드(114)를 통과하여 외부로 연결된 제1 라인(111)과, 하단부가 반응용기의 바닥면에 접촉하며 상단부는 리드(114)를 통과하여 외부로 연결된 제2 라인(112)과, 용기 내의 압력변화를 완충하기 위하여 하단부가 반응용기 상측에 위치하고 상단부는 리드(114)를 통과하여 외부로 연결된 제3 라인(113)과, 제1 라인 내지 제3 라인 각각에 부착된 밸브(130)를 구비한다. 제1 라인(111) 및 제3 라인(113)은 하단부가 바닥용기 상부에 위치하여 반응용기(110) 및 반응용기(110) 내의 반응물질과 닿지 않는다. 제3 라인(113)은 반응용기(110) 내부의 압력을 조절하는데 이용된다. 밸브(130)는 3방향 밸브로서 제1 내지 제3 라인(111, 112, 113) 각각의 상단부는 제1 내지 제3 밸브(131, 132, 133)와 연결된다.
- [0033] 도 4에 도시된 바와 같이, 밸브(130: 131, 132, 133)은 세 방향의 배관(1301, 1302, 1303)이 형성되고, 배관들이 분기되는 중앙의 허브를 구비한다. 각 라인(제1 내지 제3 라인(111, 112, 113))의 상단부는 밸브(130)의 배관들 중 하측 방향을 향하는 배관과 결합한다.
- [0034] 이하, 밸브의 자세에 따른 작동은 제1 밸브(131)의 배관들(1311, 1312, 1313)을 이용하여 설명한다. 제1 밸브(131)는 중앙의 제1 배관(1311)과, 양측의 제2 배관(1312) 및 제3 배관(1313)을 구비한다. 제1 배관(1311)이 상측을 향하는 경우(도 4의 (b)) 제1 배관(1311)을 제외한 양측의 제2 및 제3 배관(1312, 1313) 배관만 연통되고 제1 밸브(131)에 연결된 제1 라인(111)은 밀폐된다.
- [0035] 제1 밸브(131)가 회전하여 제1 배관(1311)이 측면을 향하게 되면 제1 배관(1311)과, 제2 배관(1312) 또는 제3 배관(1313) 중 아래를 향하는 배관이 연통되며, 이들에 의해 형성된 유로와 제1 라인(111)의 상단부가 연통된다. 즉 제1 밸브(131)가 허브를 중심으로 도 4의 (a)와 같이 회전하는 경우 제1 배관(1311)과 제2 배관(1312)이 연통되고, 도 4의 (c)와 같이 회전하는 경우 제1 배관(1311)과 제3 배관(1313)이 연통된다.
- [0036] 이하, 도 3을 참조하여 방사성시약과 반응시약의 반응과정을 설명한다. 도 3의 (a)에 도시된 바와 같이, 반응 전에는 반응용기(110)에는 이물질이 유입되는 것을 방지하기 위하여 제1 내지 제3 밸브(131, 132, 133)가 제1

내지 제3 라인(111, 112, 113)을 밀폐한 상태로 유지된다. 도 3의 (b)와 같이 방사성시약(121)(예컨대, [¹⁸F] 등)을 유입하기 위해서는 제1 밸브(131)의 제1 배관(1311)과 제2 배관(1312) 및 제1 라인(111)이 연통되어 이들이 형성하는 유로를 따라 방사성시약(121)이 유입된다. 이 때, 제2 밸브(132)는 제2 라인(112)을 밀폐하고, 제3 밸브(133)는 방사성시약(121)이 반응용기(110) 내에서 차오르면서 밀어내는 공기를 방출할 수 있도록 제3 배관(1333), 제1 배관(1331) 및 제3 라인(113)과 연통되게 한다.

[0037] 도 3의 (c)와 같이 방사성시약(121)의 용매를 건조하기 위한 건조과정이 수행되는 경우, 제1 밸브(131)에 의해 제1 라인(111)을 통해 외부 공기가 반응용기(110)로 유입될 수 있고, 제3 밸브(133)에 의해 제3 라인(113)을 통해 반응용기(110) 내의 가스가 외부로 유출되면서 건조과정이 진행된다.

[0038] 도 3의 (d)와 같이, 건조과정이 완료된 방사성시약(121)에 반응시약(122)을 공급하는 경우 제1 내지 제3 밸브(131, 132, 133)은 도 3 (a)와 동일하게 작동하여 반응시약(122)을 공급하고 반응용기(110) 내의 공기를 배출시킨다.

[0039] 도 3의 (e) 또는 (e)'와 같이, 방사성시약(121)과 반응시약(122)이 반응되는 동안 반응용기(110)로 물질이 유출입 하지 않아야 하므로 제3 밸브(133)가 제3 라인(113)을 밀폐시키고, 제1 및 제2 밸브(131, 132)가 제1 라인 및 제2 라인(111, 112)을 서로 연통시켜 순환유로를 형성한다. 제1 및 제2 라인(111, 112)의 연통에 의해, 시약(121)과 반응용매(122)의 합성에 의해 반응용기(110) 내부에 양압이 걸리거나 음압이 걸린다고 하더라도, 합성용액(123)이 제1 라인(111) 또는 제2 라인(112)에 의한 순환유로를 통해 순환하므로 반응용액의 역류가 일어나지 않는다.

[0040] 도 3의 (f)와 같이 방사성시약과 반응시약의 반응을 통해 표지화 과정이 완료되어 표지용액(123)이 제조되면, 제2 밸브(132)에 의해 제2 라인(112)과 제3 밸브(133)의 제2 및 제3 배관(1332, 1333)이 연통되고, 제1 밸브(131)에 의해 제1 라인(111)을 통해 공기가 유입된다 (도 3의 (f)). 즉, 제1 라인(111)을 통해 유입된 공기는 반응용기(110) 내의 표지용액(123) 표면에 압력을 가하고, 이러한 압력에 의해 완성된 합성용액(123)이 제2 라인(112)을 따라 제3 밸브(133)의 제2 및 제3 배관(1332, 1333)을 통해 외부로 배출된다. 배출된 표지용액(123)은 정제과정을 거쳐 방사성의약품으로 제조된다(도시하지 않음).

[0041] 도 3에서 방사성시약(121) 및 반응시약(122)의 유입을 제1 라인(111)을 통해 수행되었다. 도 5는 제1 라인(111)은 공기 유입과 순환유로형성에만 사용되고, 방사성시약(121) 및 반응시약(122)이 제2 라인(112)을 통해 유입되는 실시예이다. 즉, 기체의 유출입을 담당하는 라인(제1 및 제3 라인(131, 133))은 공기의 유출입만을 담당하고, 시약 등 액체의 유출입을 담당하는 라인은 (제2 라인(132)) 액체의 유출입만 담당하게 하기 위한 것이다. 이와 같은 라인의 용도 한정을 통해 각 라인의 재질 및 두께 지정 등이 적절하게 설계될 수 있다. 이와 같은 라인 용도의 한정은 제1 내지 제3 밸브(131, 132, 133)에 의해 조절될 수 있다.

[0042] 도 5 (b) 및 (d)에 도시된 바와 같이, 방사성시약(121) 또는 반응시약(122)이 공급될 때, 제1 밸브(131)는 제1 라인(111)을 밀폐한다. 제1 밸브(131)의 제3 배관(1313), 제2 밸브(132)의 제1 배관(1321), 제2 배관(1322), 및 제2 라인(112)이 연통되도록 제2 밸브(132)가 작동한다. 이들에 의해 형성된 유로에 의해 제2 라인(112)을 통해 반응용기(110)에 액체가 공급된다. 이때, 제3 라인(113)은 배압을 위해 개방되도록 제3 밸브(133)가 작동한다. 나머지 과정은 도 3의 실시예와 동일하므로 상세한 설명은 생략한다.

[0043] 도 6 및 도 7은 본 발명에 따른 방사성의약품 제조에 이용되는 반응용기의 제2 실시예이다. 도 2를 통해 설명한 바와 같이, 제1 라인을 통해 방사성시약 또는 반응시약이 공급되는 과정에서 버블이나 틱이 발생하는 경우 수율이 달라질 수 있는데, 도 6의 실시예는 반응용기(210)의 바닥과 연결되는 부분에 경사부(210a)를 형성하고, 제1 라인(211)의 하단부(211a)가 경사부(210a)에 닿도록 형성된다.

[0044] 도 7에 도시된 바와 같이, 방사성시약 또는 반응시약과 같은 용액(220)은 제1 라인(211)을 통해 공급되며, 반응용기(210)의 경사부(210a)와 인접하게 배치된 제1 라인(211)의 하단부(211a)를 통해 경사부(210a) 상으로 유입된다. 반응용기(210)의 경사부(210a)는 유입된 용액(220)과 정면으로 충돌하지 않고 비스듬하게 충돌하기 때문에, 유입되는 액체의 진입 각도가 바닥 중앙을 경사지게 향하게 되어 틱 현상이 줄어든다.

[0045] 도 6 및 도 7에서 제1 라인(211)은 절곡되어 하단부(211a)가 경사부(210a) 측으로 가까이 배치되었으나, 이에 한정되지 않고, 휘어지게 형성되거나, 경사지게 형성될 수 있다. 또한, 이 실시예와 달리 하단부가 바닥에 접촉하는 제2 라인을 통해 용액이 유입되는 경우 제2 라인의 하단부를 경사부에 접촉하게 할 수도 있다.

[0046] 또한, 반응용기(210)의 경사부(210a)는 반응용기 하부 전체에 형성될 수도 있으나, 제1 라인(211)이 배치되는

부분에만 경사부가 형성될 수도 있다.

[0047] 전술한 실시예들에서, 제1 라인(111, 211)은 반응용기(110, 210) 내의 용액들에 닿지 않고 최소 1cm이상 떨어져 있어야 하며, 제2 라인(112, 212)은 합성된 방사성 의약품들 모두 배출시킬 수 있도록 반응용기의 바닥면에 접촉하는 것이 바람직하다.

[0048] 또한, 반응용기(110, 210)가 포함된 카세트는, 3개 이상 50개 이하의 밸브를 포함하는 매니폴드(manifold)타입일 수 있다. 전술한 방사성시약(121)은 $[^{18}\text{F}]$ 혹은 $[^{18}\text{F}]$ 시약이 반응 용매에 녹여져 있는 상태를 의미하며, 상기 반응시약은 비양성자성 용매, 양성자성 용매 및 다작용기 반응용매 중 어느 하나의 용매에 시약이 녹아져 있는 형태일 수 있다.

[0049] 상기 반응용매는 아세트니트릴, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 1,2-메톡시에탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,1-디클로로에탄, 디클로로메탄, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 아세톤, 메틸에틸케톤, 니트로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 설펜, 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, n-부탄올, 아밀알코올, n-헥실알코올, n-헵탄올, n-옥탄올, 이소프로판올, 이소부탄올, 이소아밀알코올, 3-펜탄올, t-부탄올, t-아밀알코올, 2,3-디메틸-2-부탄올, 2-(트리플루오로메틸)-2-프로판올, 3-메틸-3-펜탄올, 3-에틸-3-펜탄올, 2-메틸-2-펜탄올, 2,3-디메틸-3-펜탄올, 2,4-디메틸-2-펜탄올, 2-메틸-2-헥산올, 2-시클로프로필-2-프로판올, 2-시클로프로필-2-부탄올, 2-시클로프로필-3-메틸-2-부탄올, 1-메틸시클로펜탄올, 1-에틸시클로펜탄올, 3-프로필시클로펜탄올, 1-메틸시클로헥산올, 1-에틸시클로헥산올, 1-메틸시클로헵탄올, 1-메톡시-2-메틸-2-프로판올, 1-에톡시-2-메틸-2-프로판올, 1-프로폭시-2-메틸-2-프로판올, 1-이소프로폭시-2-메틸-2-프로판올, 1-t-부톡시-2-메틸-2-프로판올, 1-나이트릴-2-메틸-2-프로판올, 1-클로로-2-메틸-2-프로판올, 1-브로모-2-메틸-2-프로판올, 1-아이오도-2-메틸-2-프로판올, R1-(OCH₂CH₂)_n-OR₂인 올리고에틸렌 글리콜 (여기서 R₁, 및 R₂는 C1-30으로 이루어진 탄화수소기로서, 상기 C1-30의 탄화수소기는 질소, 산소, 황, 인 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고, n은 1 내지 3000 임) 중 선택된 하나일 수 있다.

[0050] 전술한 실시예의 반응용기를 이용해서, $[^{18}\text{F}]\text{FC119S}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로프로필카보메톡시트로판}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로미소너다졸}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로티미딘}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로데옥시글루코스}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로디엔피인}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로베타벤}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로베타피어}$, $[^{18}\text{F}]\text{FHBG}$, $[^{18}\text{F}]\text{HX4}$, 표시되는 $[^{18}\text{F}]\text{플루테메타몰}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로에스트라디올}$, $[^{18}\text{F}]\text{플루오로에틸-L-타이로신}$, $[^{18}\text{F}]\text{FSPG}$, $[^{18}\text{F}]\text{팔리프라이드}$ 등이 합성될 수 있다.

[0051] 이하, 본 발명의 제1 실시예(도 3)를 이용하여 합성된 방사성의약품의 수율과 (실험예 1, 2), 도 2의 종래 기술에 따른 반응장치를 이용하여 합성된 방사성 의약품의 수율 (비교예 1, 2)을 비교하여, 본 발명의 작용효과를 설명한다.

[0052] 이하, 실험예 및 비교예들의 합성에는 sCUBE Rxn&PnF 자동 합성장비를 사용하였으며 도 3의 실시예와 같은 반응용기를 제작하여 실험예들에 사용되었으며, 도 2와 같은 종래의 반응용기가 비교예들에 사용되었다.

[0053] 실험예 1 및 실험예 2

[0054] 5 mg의 2-[4-(N-메틸-N-BOC)아미노페닐]-6-[3-나이트로페닐술폰닐옥시-2-(테트라히드로피란-2-일옥시)프로폭시]벤조싸이오펜(방사성시약)을 아세트니트릴(반응시약) 2 mL(실험예 1) 혹은 t-아밀알코올(반응시약) 2 mL(실험예 2)에 녹인 후 110 °C에서 5분 동안 반응시켜서 $[^{18}\text{F}]\text{FC119S}$ 를 합성하였다.

[0055] 비교예 1 및 비교예 2.

[0056] 실험예 1, 2와 동일하게 5 mg의 2-[4-(N-메틸-N-BOC)아미노페닐]-6-[3-나이트로페닐술폰닐옥시-2-(테트라히드로피란-2-일옥시)프로폭시]벤조싸이오펜을 아세트니트릴 2 mL (비교예 1) 혹은 t-아밀알코올 2 mL (비교예 2)에 녹인 후 110°C에서 5분 동안 반응시켜서 $[^{18}\text{F}]\text{FC119S}$ 를 합성하였다.

표 1

	반응용기 구분	반응시약	수율 (%)
실험예 1	도 3의 반응용기(본 발명)	아세트니트릴	61
실험예 2		t-아밀알코올	58
비교예 1	도 2의 반응용기 (종래기술)	아세트니트릴	25
비교예 2		t-아밀알코올	29

실험예 3 및 비교예 3

4mg의 (3-톨루엔설포닐옥시프로필)-2β 카보메톡시-3-β (4-요오도페닐)트로판(방사성시약)을 t-아밀알코올(반응시약) 2 mL(실험예 3, 비교예 3)에 녹인 후 110℃에서 5분 동안 반응시켜서 [¹⁸F]플루오로프로필카보메톡시트로판을 합성하였다.

표 2

	반응용기 구분	반응시약	수율 (%)
실험예 3	도 3의 반응용기(본 발명)	t-아밀알코올	50
비교예 3	도 2의 반응용기(종래기술)	t-아밀알코올	15

실험예 4 및 비교예 4

4 mg의 5'-O-DMTr-2'-데옥시-3'-O-노실-b-D-트레오-펜토피라노실)-3-N-BOC-티민(방사성시약)을 t-아밀알코올(반응시약) 2 mL(실험예 4, 비교예 4)에 녹인 후 110℃에서 5분 동안 반응시켜서 [¹⁸F]플루오로티미딘을 합성하였다.

표 3

	반응용기 구분	β 반응시약	수율 (%)
실험예 4	도 3의 반응용기(본 발명)	t-아밀알코올	56
비교예 4	도 2의 반응용기(종래기술)	t-아밀알코올	16

실험예 5 및 비교예 5

20 mg의 1,3,4,6-테트라-O-아세틸-2-O-트리플루오로메탄설포닐-β-D-만노피라노즈(방사성시약)을 아세트니트릴(반응시약) 2 mL(실험예 5, 비교예 5)에 녹인 후 110℃에서 5분 동안 반응시켜서 [¹⁸F]플루오로데옥시글루코스를 합성하였다.

표 4

	반응용기 구분	반응시약	수율 (%)
실험예 5	도 3의 반응용기(본 발명)	t-아밀알코올	65
비교예 5	도 2의 반응용기(종래기술)	t-아밀알코올	48

표 1 내지 표 4를 고려할 때, 본 발명에 따른 반응장치를 이용한 실험예들이 대응하는 비교예에 비해서 높은 수율을 나타내고 있다.

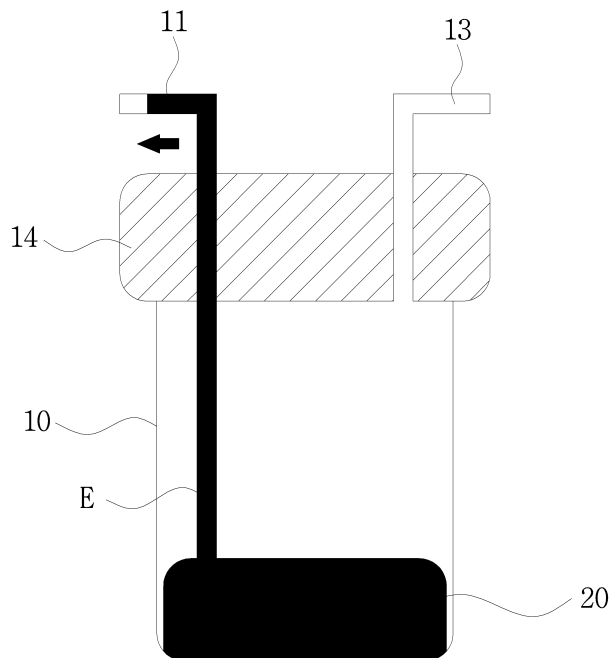
이상에서 설명한 본 발명은 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니고, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 여러 가지 치환, 변형 및 변경이 가능하다는 것이 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 명백할 것이다.

부호의 설명

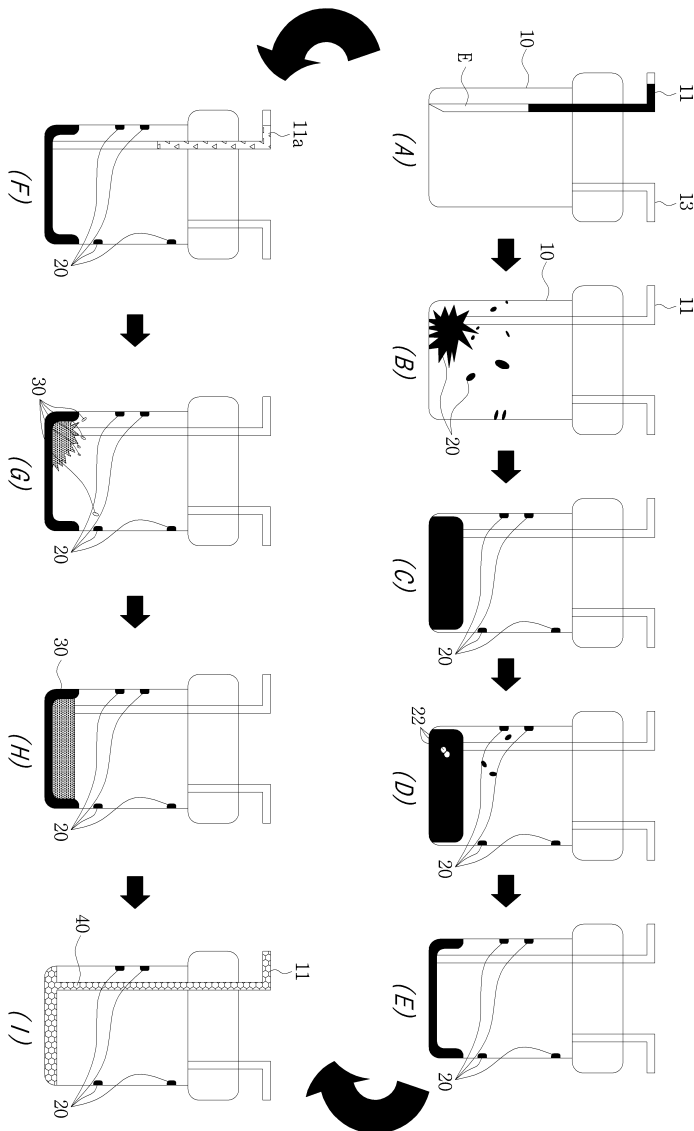
[0069] 110, 210: 반응용기 111, 211: 제1 라인
 112, 212: 제2 라인 113, 213: 제3 라인
 121: 방사성 시약 122: 반응시약
 123: 표지용액 220: 유입액체
 130: 밸브 131: 제1 밸브
 132: 제2 밸브 133: 제3 밸브
 1311, 1321, 1331: 제1 배관 1312, 1322, 1332: 제2 배관
 1313, 1323, 1333: 제3 배관 210a: 경사부
 211a: 제1 라인 하단부

도면

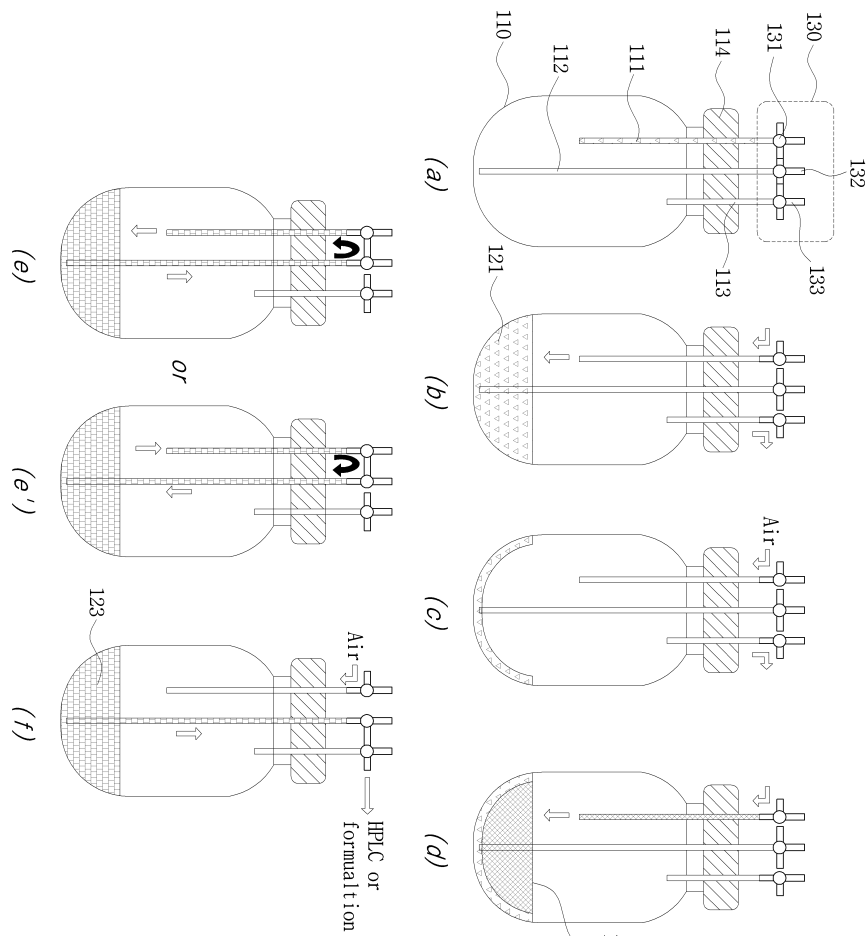
도면1



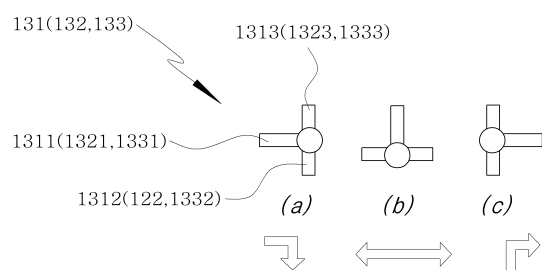
도면2



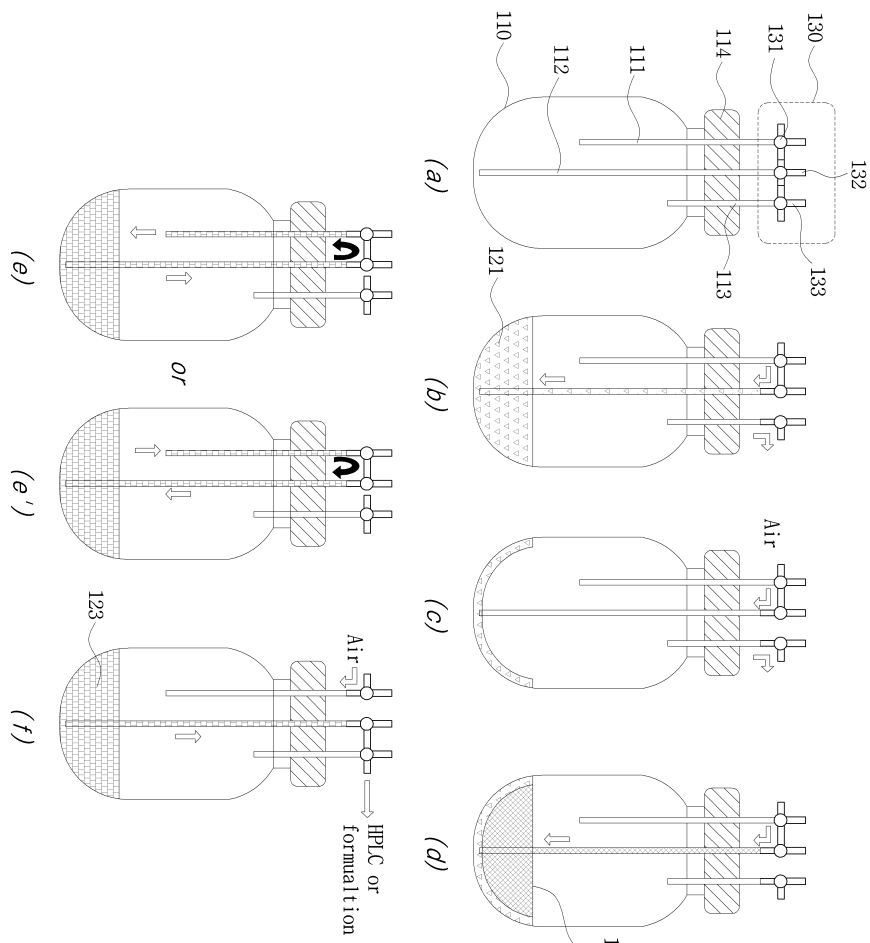
도면3



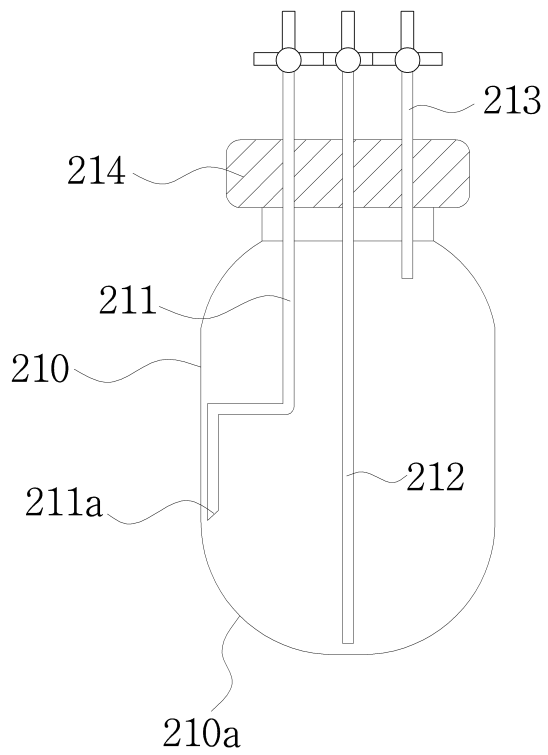
도면4



도면5



도면6



도면7

