

Original article

Ga-68 표지 방사성의약품용 국산 카세트 기반 자동합성장치의 최적화 연구

박준영, 임상병리사*
세브란스병원 핵의학과

Optimization of a Domestic Cassette-Based Automated Synthesizer for Ga-68 Labeled Radiopharmaceuticals

Jun Young Park, Biomedical Laboratory Scientist*
Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Seoul, Korea

*Corresponding Author: Jun Young Park, Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-4871, E-mail: abies60@naver.com

Abstract

Purpose: Since the preparation of ^{68}Ga -labeled radiopharmaceuticals involves complex multi-step processes, implementing automated synthesizer is essential to minimize operator radiation exposure and ensure consistent product quality. This study aimed to enhance user convenience by optimizing the hardware and software of a newly developed cassette-based automated synthesizer. **Materials and Methods:** This optimization study evaluated a cassette-based automated synthesizer developed by BIK Therapeutics. For the labeling process evaluation, [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC was synthesized using the manufacturer-supplied dedicated disposable cassette. To optimize the synthesizer, the program sequence, graphical user interface (GUI), cassette manifold identification, and reagent vial label designs were improved under multi-faceted approaches. **Results:** Through process optimization, the total synthesis time was reduced by approximately 14.3%. The revised GUI visualized the temperature profile of the reaction vessel as a real-time graph and positioned the active sequence information on the main screen, enabling immediate response to potential process anomalies. Furthermore, the readability of the cassette components and reagent labels was enhanced, and color-coding was applied to the precursor vial labels to prevent human errors. The system stability was further reinforced through root-cause analysis of operation failures and immediate feedback control, ensuring high operational reliability. **Conclusion:** This study successfully accomplished the multi-faceted system optimization of a prototype automated synthesis module for immediate clinical application of ^{68}Ga -labeled radiopharmaceuticals. The refined GUI and precisely adjusted synthesis sequences simultaneously secured both user convenience and operational stability. This platform is expected to offer high practical utility as a reliable domestic automation infrastructure for the stable in-house supply of high-quality radiopharmaceuticals.

Keywords: Gallium-68, Radiopharmaceutical, Automated Synthesizer, Optimization

서론

핵의학 진단용 방사성동위원소인 Gallium-68 (^{68}Ga)은 약 68분의 반감기를 가지며, 방사성 붕괴 과정에서 약 89%의 확률로 양전자를 방출하여 고해상도 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography) 영상 획득에 최적화된 물리적 특성을 제공한다[1-3]. 화학적으

로 Ga^{3+} 이온은 수용액 상에서 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)나 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)와 같은 거대고리(Macrocyclic) 킬레이트제와 배위 결합을 형성하여 안정적인 착물을 생성할 수 있다[4,5]. 이러한 화학적 반응성을 바탕으로 ^{68}Ga 은 펩타이드 유도체에 높은 효율로 방사성 표지가 가능하여 임상에서는 신경내분비종양 진단을 위한 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC 및 전립선암 진단을 위한 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11등이 널리 활용되고 있다[6].

Germanium-68/Gallium-68($^{68}Ge/^{68}Ga$) 제너레이터로부터 수득한 ^{68}Ga 을 활용하여 임상용 방사성의약품으로 조제하기 위해서는 고온 표지 반응, 적정 pH 조절, 세척 및 분리 정제 등 복잡한 다단계 공정이 수반된다[7,8]. 특히 합성 공정 중 방출되는 고에너지 방사선으로부터 작업자의 피폭을 최소화하고 일관된 품질의 방사성의약품을 생산하기 위해서는 자동합성장치의 도입이 필수적이다[9]. 초창기 방사성의약품 자동합성장치는 고정된 튜빙 시스템을 사용하는 방식을 주로 사용하였으나, 최근에는 의약품 제조 및 품질관리기준(Good Manufacturing Practice, GMP)을 충족하고 교차오염 위험을 차단할 수 있는 일회용 카세트(Disposable Cassette) 기반의 시스템이 표준 기술로 자리 잡고 있다[10-12].

국내 임상 현장 및 연구 기관에서 활용되는 방사성의약품 자동합성장치는 대부분 해외 의존도가 높았다. 이에 국내 방사성의약품 제조 인프라를 개선하고 독자적인 국산화 플랫폼을 확보하고자 최근 국내 기술을 기반으로 한 카세트 기반의 자동합성장치가 개발되었다. 다만, 해당 장비가 실제 임상 현장에 적용되기 위해서는 하드웨어와 제어 소프트웨어 전반에 걸쳐 구동 신뢰성이 검증되어야 하며, 안정적인 공정 제어 및 생산 효율성 향상을 위해 주요 공정 변수에 대한 최적화가 선행되어야 한다[13,14]. 이에 본 연구에서는 신규 개발된 국산 카세트 기반 자동합성장치를 대상으로 시스템 안전성 및 사용자 편의성을 고도화하기 위한 최적화를 수행하였다.

재료 및 방법

1. 합성 장비 및 시약

본 연구에서는 비아이케이테라퓨틱스(BIK Therapeutics, Korea)사에서 설계 및 제작된 카세트 기반 신규 자동합성장치인 BIKBox[®]를 대상으로 최적화 연구를 수행하였다(Fig. 1). $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터는 iThemba Labs (South Africa)의 1.85 GBq 용량 제품을 사용하였으며, ^{68}Ga 이온을 용출하기 위한 용리액은 0.6 N 염산 용액(Rotem Industries, Israel)을 사용하였다. 표지 반응 시 pH의 조절을 위한 완충액으로 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid (HEPES)를 GERBU Biotechnik (Germany)사에서 구매하여 사용하였고, 주사용수 (Water for injection)는 대한약품공업(Korea) 제품을 사용하였다.

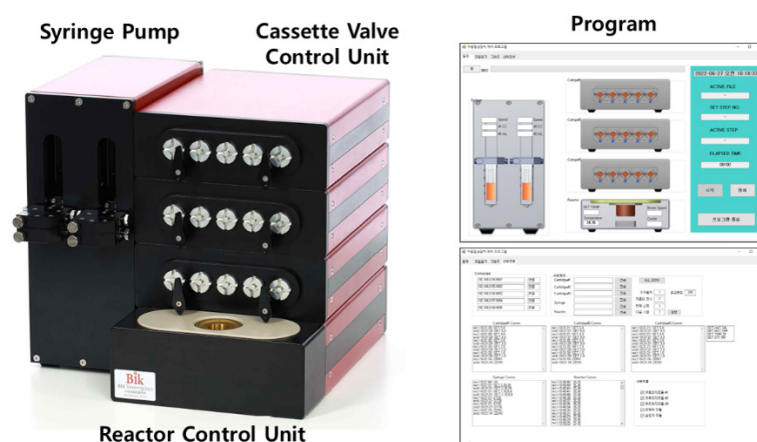


Fig. 1. Photograph of the cassette-based automated BIKBox[®] synthesizer and program for ^{68}Ga -labeled radiopharmaceuticals.

2. [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC 방사성의약품 표지

^{68}Ga 표지 방사성의약품 표지공정 평가를 위해 제조사에서 공급한 전용 카세트를 사용하여 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC 합성을 진행하였다. 표지 반응은 비아이케이테라퓨틱스에서 개발한 전용 소프트웨어와 제조사에서 제공한 시퀀스를 사용하여 합성반응을 수행하였다. DOTA-TOC 전구체와 HEPES는 주사용수 1 mL에 각각 용해하였고, Sep-Pak[®] C18 Plus Short 카트리지(Waters, USA)는 에탄올 5 mL와 주사용수 10 mL를 순차적으로 흘려줘 활성화하였다. 매니폴드(Manifold) A에는 20 mL 주사기, 주사용수, DOTA-TOC 전구체 및 HEPES 용액이 포함된 바이알을 장착하였고, 매니폴드 B에는 활성화된 카트리지와 용리액(50% 에탄올/생리식염수, v/v) 바이알 및 ^{68}Ga 이송관을 장착하였으며, 매니폴드 C에는 희석용 생리식염수를 장착하였다. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터에 0.6 N 염산 용액을 통과시켜 [^{68}Ga]GaCl₃ 2.5 mL를 반응기로 이송한 후 DOTA-TOC 전구체와 HEPES 용액을 추가로 혼합하여 100°C에서 10분간 반응시켰다. 반응 종료 후 반응기를 50°C 이하로 냉각하고 주사용수로 희석한 다음 Sep-Pak[®] C18 Plus Short 카트리지에 통과시켰다. 카트리지를 주사용수로 세척 후 흡착된 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC은 50% 에탄올/생리식염수로 용리한 다음 0.9% 생리식염수 9 mL와 혼합하여 희석하였다. 최종 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC 주사액은 0.2 μm 멸균필터(Supor[®] AEF, Pall Medical, USA)를 통과시켜 멸균 바이알에 포집하였다. 합성이 완료된 최종 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC의 방사능량은 CRC-25PET 방사능측정기(Capintec, USA)를 사용하여 측정하였다. 총 합성시간은 0.6 N 염산으로 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터를 용리하기 시작한 시점부터 합성된 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC이 최종 멸균 바이알에 충전이 완료되는 시점까지로 정의하였다.

결과

1. 합성 시퀀스 최적화

^{68}Ga 표지 방사성의약품의 생산 공정을 효율화 하기 위해 합성 시퀀스(Sequence)를 조정하고 최적화하였다. 먼저 제조사에서 제공한 기본 공정 단계를 분석하여 비효율적인 가동 요소를 배제함으로써 전체 작동 시간을 최소화하였다. 구체적으로, 기존 합성 시퀀스에서 공정 간 대기 시간(Interval Time)이 3초로 설정되어 있었으나 이를 1초로 단축하였다. 또한, 표지 반응 후 미반응 방사성동위원소 및 잔류 완충용액을 제거하기 위한 세척 공정은 주사용수 5 mL씩 3회로 설정되어 있었으나 1회 세척량을 10 mL로 늘리고 세척 횟수를 2회로 변경하여 세척 효율을 높이고 공정 단계를 간소화하였다.

카세트기반 자동합성장치는 주사기를 사용하여 ^{68}Ga 이온의 용출 및 시약 이송을 수행한다. 전체 합성시간을 단축하기 위해 주사기의 움직임을 조정하는 구동 모터의 동작 속도를 공정 단계별 특성에 맞추어 차등화하였다. 정밀한 유량 제어가 요구되는 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터 용출 및 최종 방사성의약품의 무균 바이알 충전 공정은 기존 속도를 유지하였다. 반면, 단순 이송에 해당하는 시약 이동 및 세척 단계의 구동모터 속도는 기존 대비 2배로 상향하였으며, 매니폴드 내 잔존 시약을 제거하는 공정은 기존 대비 5배 빠르게 속도를 증가시켰다. 또한 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터로부터 용출된 ^{68}Ga 이온을 반응기(Reactor)로 이송 후 매니폴드 내부와 이송 라인 내에 잔존할 수 있는 미량의 방사성동위원소가 최종 방사성의약품에 혼입되는 것을 방지하기 위해 잔류물 제거를 위한 세척 단계를 합성 시퀀스에 추가하였다. 이러한 다각적인 공정 최적화를 통해, 기존 약 35분이 소요되던 전체 합성시간을 30분으로 약 14.3% 단축하였다.

2. 그래픽 사용자 인터페이스 개선

카세트 기반 자동합성장치는 전용 소프트웨어를 통해 원격으로 구동된다. 그러나 제조사에서 제공된 그래픽 사용자 인터페이스(Graphical User Interface, GUI)는 진행 중인 합성 시퀀스의 단계 정보와 경과 시간을 실시간으로 제공하지 못하여 제조 공정을 모니터링 하는데 한계가 있었다. 특히, 표지 반응에서 매우 중요한 변수인 반응기의 설정 온도와 실제 온도의 실시간 변화 추이를 직관적으로 파악하기 어려워 GUI 디자인을 전면 개편하였다. 개편된 화면의 좌측 상단에는 현재 진행 중인 시퀀스의 단계별 정보를 배치하고, 우측

상단에는 설정 시간 대비 실제 경과 시간을 배치하여 공정 진행상황을 확인할 수 있도록 수정하였다. 또한, 화면 하단에는 설정 온도와 현재 온도를 선형 그래프로 나타낼 수 있도록 시각화하여 반응기 내 온도 변화를 실시간으로 관찰할 수 있도록 변경하였다(Fig. 2).

^{68}Ga 표지 방사성의약품의 합성 준비 단계에서는 카세트밸브 제어장치에 매니폴드를 결합한 후 시약 바이알, 정제용 카트리리지, 주사용수 및 ^{68}Ga 이송라인 등을 정확한 위치에 장착해야 한다. 그러나 기존 GUI는 매니폴드가 결합되는 카세트밸브 제어장치의 외형만을 단편적으로 시각화하여 초기 준비 단계에서 작업자의 조작 오류(Human Error)를 야기할 우려가 있었다. 이러한 단점을 보완하고자 시약 구성품별 배치 위치와 이송라인의 접속 위치를 직관적인 그래픽 형태로 도식화하였다.

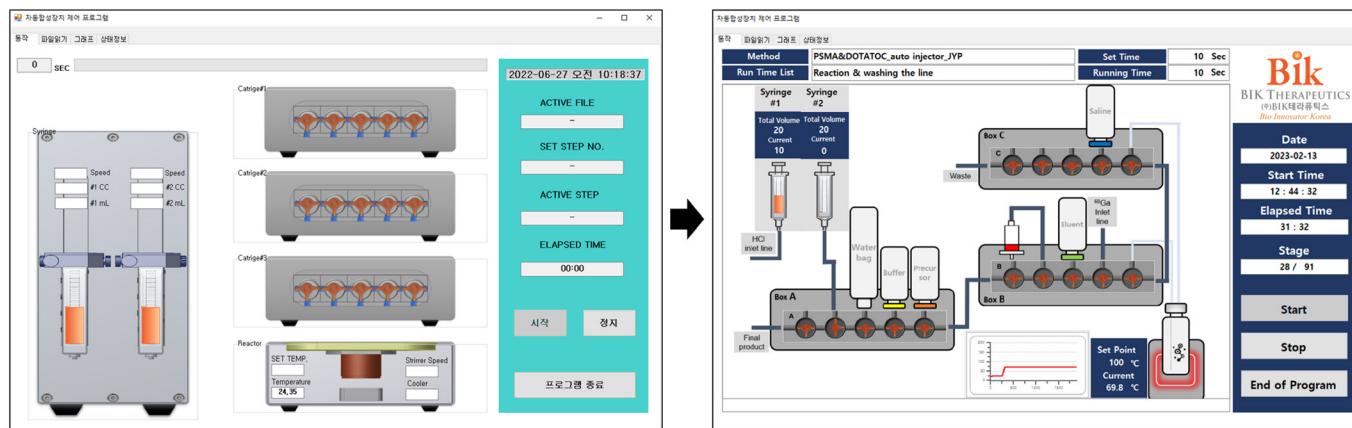


Fig. 2. Graphical user interface of the BIKBox® cassette-based automated synthesizer: before modification (left) and after modification (right).

3. 카세트 및 시약 키트 디자인 개선

^{68}Ga 표지 방사성의약품의 조제 준비 단계에서 작업자의 조작 오류를 예방하고 공정 편의성을 높이기 위해 카세트 및 시약 키트의 하드웨어 구성을 다각도로 개선하였다. 새로 개발된 자동합성장치의 일회용 카세트는 총 3개의 매니폴드로 구성된다. 하지만 기존 구성품은 각 매니폴드의 접속 위치에 대한 시각적 정보가 부재하여 카세트밸브 제어장치 장착 시 오연결을 유발할 위험성이 존재했다. 이를 해결하기 위해 3개의 매니폴드를 각각 A, B, C로 지정하고 고유 라벨을 부착하였으며, 카세트밸브 제어장치 또한 이에 대응하도록 A, B, C 구역으로 이원화하여 식별성을 높였다(Fig. 3A). 또한 각 매니폴드에 배열된 5개의 포트에 시약 바이알과 이송라인이 정확하게 장착되도록 숫자 기호를 부여하였다. 이와 동시에 시약 바이알의 라벨에는 매칭되는 포트의 식별 기호를 함께 명시하여 작업자가 직관적으로 인식하고 정확하게 조립할 수 있도록 수정하였다(Fig. 3B).

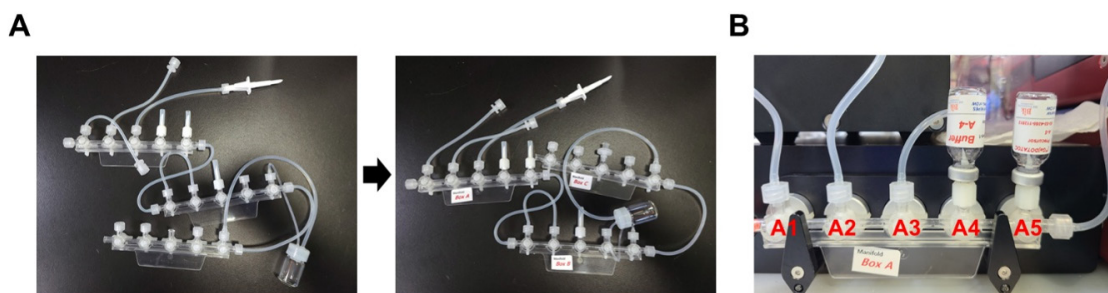


Fig. 3. (A) Comparison of the manifold before and after modification: (left) the conventional unmarked manifold, and (right) the optimized design with designated labels (A, B, C) on the manifold. (B) Numeric port labeling (1-5) on the cassette manifold for precise line and vial connections.

기존 시약 바이알 라벨에는 시약명과 로트 번호(Lot Number)외에도 기업로고, 제조사 주소, 연락처 등 공정과 직접적 관련이 없는 불필요한 정보가 포함되어 있었다. 더욱이 라벨이 바이알 전면을 감싸는 구조로 제작되어, 공정 전 시약의 완전 용해 여부를 시각적으로 확인하기 어렵다는 한계가 있었다. 이에, 공정 준비 단계에서의 가독성을 높이기 위해 불필요한 표기 항목을 배제하고, 시약명과 해당 포트 식별 번호만을 표기하여 라벨을 단순화하였다 (Fig. 4). 또한, 라벨 유사성으로 인한 혼용 위험을 방지하고자 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC 합성용 전구체 바이알에는 황색 원형 그래픽을 도입하고 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 합성용 전구체 바이알에는 녹색 색상 표기를 적용하여 육안 식별성을 높였다.

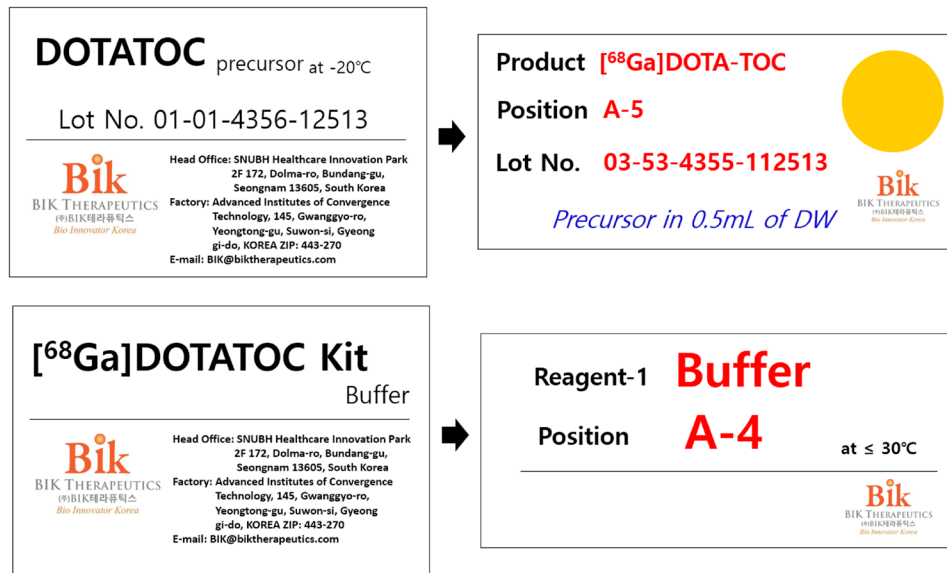


Fig. 4. Comparison of the reagent vial label designs for the BIKBox[®] cassette-based automated synthesizer: (left) original design featuring company information, and (right) redesigned label simplified with color-coding and port identification numbers.

4. 반복 합성 수행 및 신뢰성 검증

본 연구에서 개선된 자동합성장치의 구동 신뢰성을 객관적으로 검증하고자 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC 합성 테스트를 수행하였다. 표지 반응이 완료된 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC의 방사화학적 수율(non-decay corrected radiochemical yield)은 약 65%로 확인되었으며, 방사화학적 순도는 97% 이상을 나타냈다. 또한 생산된 방사성의약품의 pH는 4~5 범위로 측정되었고, 엔도톡신의 농도는 175 EU/mL 미만으로 확인되어 품질관리 기준을 충족하였다. 자동합성장치의 시스템 최적화 전후를 비교하였을 때, 주요 품질관리 항목 전반에서 유의미한 차이 없이 동등한 수준의 일관된 품질 결과가 확보되었다. 총 100회의 합성 시험 중 96회에서 방사성의약품 합성에 성공하여 뛰어난 공정 재현성을 입증하였다. 합성 실패에 대한 원인을 분석한 결과, 주요 고장 요인은 시약 이송 라인 누수 및 하드웨어-소프트웨어 간 통신 프로토콜의 오류로 식별되었다(Fig. 5). 이에 제조사를 통해 매니폴드 간 시약 이송 라인의 길이를 재조정하여 라인 장력(tension)을 완화하였으며, 카세트 제작 과정에서 발생할 수 있는 결합 불량을 고려하여 합성 전 준비 단계에서 라인과 피팅의 결합 상태를 보다 견고히 재체결함으로써 내부 압력에 따른 라인 이탈 및 누수 발생 가능성을 줄였다. 더불어 소프트웨어의 통신 시퀀스 버그를 수정하여 시스템 안정성을 확보하였다. 이후 수행된 추가 구동 시험에서는 동일한 유형의 오류가 재발하지 않음을 확인하였고, 이를 통해 본 자동합성장치가 실제 임상용 방사성의약품 생산 시 연속 운용에 적합한 구동 신뢰성과 하드웨어적 안정성을 갖추었음을 확인하였다.

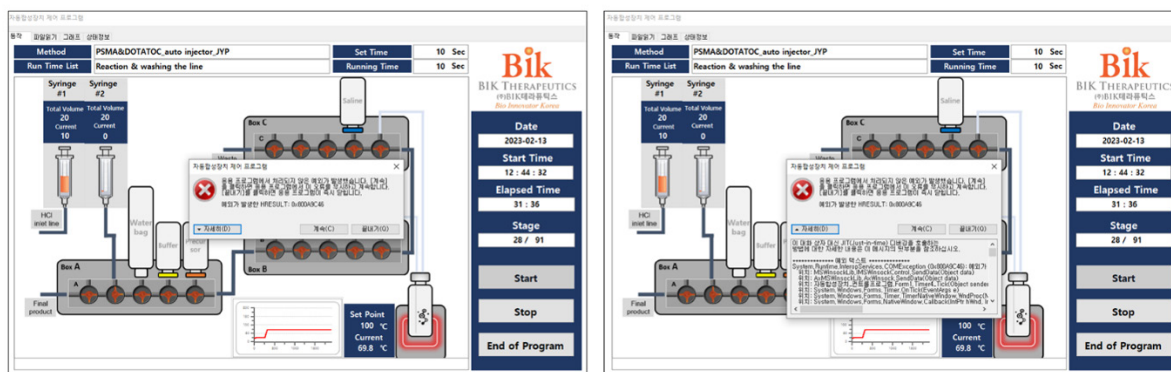


Fig. 5. Software communication sequence error observed during the automated synthesis process of the BIKBox[®] cassette-based automated synthesizer.

고찰

⁶⁸Ga 표지 방사성의약품은 연구 분야뿐만 아니라 임상 현장에서도 양전자방출단층촬영 진단에 폭넓게 활용되며 그 중요성이 크게 강조되고 있다[15]. ⁶⁸Ga 표지 방사성의약품의 생산 시 무균 상태를 보장하고 교차 오염을 방지하며, 배치간 표준화가 용이한 일회용 카세트 기반의 자동합성장치가 주로 활용된다[16-18]. 그러나 현재 상용화된 자동합성장치는 대부분 해외 제품에 의존하고 있어 고가의 초기 도입 비용, 유지보수 지연, 카세트 및 시약 키트의 수급 불확실성 등의 한계를 안고 있다. 이에 최근 국내 기술을 통해 카세트 기반 자동합성장치가 개발되었으며, 본 연구에서는 이 신규 자동합성장치를 임상 현장에 안정적으로 도입하고자 ⁶⁸Ga 방사성의약품 표지 공정에 최적화된 시스템 고도화를 다각도로 수행하였다(Table 1).

Table 1. System operational parameters and hardware/software features before and after optimization of the BIKBox[®] synthesizer.

Feature / Parameter	Pre-optimization	Optimized System
Inter-process Delay Time	3 seconds	1 second
Washing Process	WFI* 5 mL x 3 times	WFI 10 mL x 2 times
Motor Drive Speed	Baseline speed for all steps	- Reagent transfer & washing: 2 times baseline - Manifold line purging: 5 times baseline
Residual Line Purging	No dedicated line purging step	Added manifold and line purging step post-reactor transfer
Total Synthesis Time	35 min	30 min
Measured Product Radioactivity	Baseline	+5 % (Theoretical)
Software GUI & Real-time Monitoring	No real-time reactor temperature display	Linear graph display for actual reactor temperature
Reagent Kit Identification	No color differentiation between reagent kits	Color-coded kit labels: • DOTATOC (Yellow) • PSMA-11 (Green)

물리적 반감기가 약 68분인 ⁶⁸Ga 표지 방사성의약품의 특성상 공정 시간 최적화 및 조제 전 단계에서의 작업자 오류 최소화는 표지 수율 향상과 안정적인 생산 재현성 확보에 직접적인 영향을 미친다[19]. 이에 본 연구에서는 시스템의 기계적 구동 성능을 최적화하고 사용자 중심의 인터페이스를 개선함으로써 실무적 효용성을 확보하고자 하였다.

⁶⁸Ga 표지 방사성의약품의 합성에서 총 공정 소요 시간은 최종 방사화학적 수율에 영향을 줄 수 있는 주요 변수이다. 본 연구에서는 공정 간 대기 시간을 1초로 최소화하고 단순 시약 이송 및 세척 공정에서 모터 구동 속도를 기존 대비 2~5배 상향 조정하는 시퀀

스 최적화를 거쳐 전체 조제 시간을 기존 대비 5분 단축하였다. 특히, ^{68}Ga 은 빠른 방사성 붕괴가 진행되므로 단축된 5분의 합성 시간은 물리적 방사성 붕괴를 최소화하여 최종 생산 시점에서의 방사능 총량을 이론적으로 약 5% 증가시키는 실질적인 개선 효과를 나타내었다. 아울러 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터로부터 ^{68}Ga 용출 후 매니폴드 내부 및 이송 라인 내 잔류할 수 있는 방사성동위원소를 제거할 수 있는 세척 단계를 추가로 도입하여 최종 의약품의 방사화학적 순도 저하를 방지하고 균일한 방사화학적 수율을 확보하고자 하였다.

GUI 개편 및 시약 키트의 디자인 개선은 작업자 중심의 가독성 향상과 인적 오류에 의한 공정 실패 위험을 차단하는 데 초점을 맞추었다. 기존 제조사에서 제공하는 그래픽 사용자 인터페이스는 단편적인 시각화 정보만을 표시하여 시약 준비 단계에서 오연결이나 합성 중 프로그램 오류 발생 시 작업자가 능동적으로 대처하기 어려웠다. 이에 반응조 내 온도변화 추이를 실시간 온도 그래프 형태로 메인 화면에 삽입하고 합성 시 진행중인 시퀀스를 확인할 수 있도록 GUI를 수정하여 작업자가 열적 불균형이나 공정 지연 등의 이상 징후를 즉각 감지하여 대처할 수 있도록 개선하였다. 아울러 매니폴드와 카세트 밸브 제어장치를 구역별로 구분하여 상호 매칭하였고 각 포트에는 숫자를 부여하여 작업자의 연결 실수를 방지하고자 하였다. 그리고 라벨 내 불필요한 정보를 간소화하였고 라벨 디자인이 유사하여 오장착 위험이 높은 두 종류의 전구체 바이알 라벨의 색상을 달리하여 시각적 차별화를 도모하여 다 품종 방사성의약품을 조제하는 실무 환경에서 오혼용에 따른 조작 오류를 예방하고 조제 실패로 인한 비용 낭비를 미연에 방지할 수 있도록 개선하였다.

최적화 공정을 거친 자동합성장치의 구동 안정성을 실증하고자 반복 합성 테스트를 수행한 결과 96%의 높은 공정 재현성을 확보하였다. 이는 임상용 방사성의약품 생산 장치로서 갖추어야 할 정밀성과 신뢰성을 입증한 객관적 데이터이다. 특히, 가동 중 발생한 결함 사례에 대한 원인 분석과 즉각적인 피드백 제어 과정을 통해 하드웨어 및 소프트웨어를 보완하였으며, 이후 진행된 추가 구동 시험에서는 동일한 유형의 오작동이 재발하지 않았다. 결과적으로 본 연구를 통해 고도화된 카세트 기반 자동합성장치는 공학적 최적화와 작업자 중심의 인터페이스 개선을 통해 조제 효율성과 안정성을 개선할 수 있었다. 비록 본 연구에서는 대표적인 ^{68}Ga 표지 방사성의약품인 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC의 합성을 중심으로 자동합성장치의 시스템 신뢰성을 평가하였으나, 향후 타 ^{68}Ga 표지 방사성의약품뿐만 아니라 다양한 핵종 기반 방사성의약품 합성 플랫폼으로 유연한 확장이 가능할 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서는 새로 개발된 카세트 기반 자동합성장치를 임상 현장에 적용할 수 있도록 다각적인 시스템 최적화를 수행하였다. 소프트웨어 개선과 합성 시퀀스의 정밀 조절을 통해 작업자 편의성과 구동 안정성을 확보하였으며, 이는 향후 고품질 방사성의약품을 안정적이고 재현성 있게 공급할 수 있는 국산 자동화 인프라로서 높은 실무적 효용성을 제공할 것으로 사료된다.

References

1. 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(10):1741-8. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040378>.
2. Shetty D, Lee YS, Jeong JM. (^{68}Ga)-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Nucl Med Mol Imaging.* 2010;44(4):233-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13139-010-0056-6>.
3. Kleynhans J, Ebenhan T, Satheke MM. Expanding Role for Gallium-68 PET Imaging in Oncology. *Semin Nucl Med.* 2024;54(6):778-791. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2024.06.001>.
4. Tsionou MI, Knapp CE, Foley CA, Munteanu CR, Cakebread A, Imberti C, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC Adv.* 2017;7(78):49586-49599. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7ra09076e>.
5. Kilian K. ^{68}Ga -DOTA and analogs: Current status and future perspectives. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014;19(Suppl):S13-S21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.016>.

6. Banerjee SR, Pomper MG. Clinical applications of Gallium-68. *Appl Radiat Isot.* 2013;76:2-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.01.039>.
7. Decristoforo C. Gallium-68 – a new opportunity for PET available from a long shelf-life generator-automation and applications. *Curr Radiopharm.* 2012;5(3):212-220. <https://doi.org/10.2174/1874471011205030212>.
8. Park JY, Son J, Kang WJ. Development of an automated synthesizer for the routine production of Ga-68 radiopharmaceuticals. *Korean J Clin Lab Sci.* 2023;55:253-260. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2023.55.4.253>.
9. 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 May;37(5):1049-62. <http://doi.org/10.1007/s00259-010-1407-3>.
10. Hörmann AA, Neumann J, Nadeje S, Schweighofer-Zwink G, Rendl G, Jung T, et al. Optimized Automated Cassette-Based Synthesis of [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(9):1274. <https://doi.org/10.3390/ph18091274>.
11. Barnes C, Nair M, Aboagye EO, Archibald SJ, Allott LJ. A practical guide to automating fluorine-18 PET radiochemistry using commercially available cassette-based platforms. *Reaction Chemistry & Engineering.* 2022;7(11):2265–79. <https://doi.org/10.1039/D2RE00219A>.
12. Schulte ML, Rosenberg AJ. Automated Manufacturing of Carbon-11 Radiopharmaceuticals Using Cassette-Based Radiosynthesizers. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2025 Sep;68(11-12):e4166. <https://doi.org/10.1002/jlcr.4166>.
13. Tayal S, Ali A, Kumar V, Jha AK, Gandhi A. Installation and Optimization of ⁶⁸Ga Synthesis Module for Clinical Use: An Institutional Experience. *Indian J Nucl Med.* 2021 Jul-Sep;36(3):282-287. http://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_7_21.
14. Rubira L, Donzé C, Fouillet J, Algudo B, Kotzki PO, Deshayes E, et al. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 synthesis on a GAIA® module system: Thorough study of the automated radiolabeling reaction conditions. *Appl Radiat Isot.* 2024;206:111211. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2024.111211>.
15. Tanwar KS, Pandey MK. Gallium-68-labeled radiopharmaceuticals: a review. *Chem Soc Rev.* 2025;54(16):7421-7483. <http://doi.org/10.1039/d5cs00392j>.
16. Rizzello M, Pacelli A, De Bari MD, Cutrignelli A, Iacobazzi RM, Lopalco A et al. ⁶⁸Ga Extemporaneous Preparations in Radiopharmacy. *Pharmaceutics.* 2025;17(7):802. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics17070802>.
17. Fuscaldi LL, Sobral DV, Durante ACR, Mendonça FF, Miranda ACC, da Cunha ML, et al. Standardization of the [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 Radiolabeling Protocol in an Automatic Synthesis Module: Assessments for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):385. <http://doi.org/10.3390/ph14050385>.
18. Fouillet J, Donzé C, Deshayes E, Santoro L, Rubira L, Fersing C. "One Method to Label Them All": A Single Fully Automated Protocol for GMP-Compliant ⁶⁸Ga Radiolabeling of PSMA-11, Transposable to PSMA-I&T and PSMA-617. *Curr Radiopharm.* 2024;17(3):285-301. <http://doi.org/10.2174/0118744710293461240219111852>.
19. Meisenheimer M, Kürpig S, Essler M, Eppard E. Manual vs automated ⁶⁸Ga-radiolabelling-A comparison of optimized processes. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2020;63(4):162-173. <https://doi.org/10.1002/jlcr.382>.