

# 네트워크 모델링을 통한 방사성의약품 합성 프로세스 맵 자동생성 시스템

이철수<sup>1</sup> · 허은영<sup>2\*</sup> · 김종민<sup>2</sup> · 김동수<sup>3</sup>

<sup>1</sup>서강대학교 기계공학과 / <sup>2</sup>서강대학교 미래기술연구원 / <sup>3</sup>씨에스캠(주)

## The Automatical Process Map Generation Using Network Representation In Radiopharmaceutical Synthesis

Cheol Soo Lee<sup>1</sup> · Eun Young Heo<sup>2</sup> · Jong Min Kim<sup>2</sup> · Dong Soo Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Mechanical Engineering, Sogang University

<sup>2</sup>Sogang Institute of Advanced Technology, Sogang University

<sup>3</sup>Technology Research Center, CSCAM Co Ltd.

The radiopharmaceutical synthesis for PET (positron emission tomography) is composed of chemical reactions using automated synthetical equipment. Due to the radioactive material, the automated equipment is being frequently developed to replace human operators who conduct dangerous, repetitive and dexterous operations. As to operation, the manipulating program is commonly coded using the spread sheet while the whole actuators are mapped in every step. The process map (program) is changed according to such parameters as temperature of reactor, keeping time, mixture sequence and amount of reagent. In cases of customizing the automated synthetical equipment or developing the new radiopharmaceuticals, lots of experiments should be conducted and the programming mistake is not allowed as it can lead abnormal control of the equipment to leak the radioactive materials. The exact process map has depended on trial and error manner. Thus, this study developed the methodology to tabulate the synthetical process to convert the process map automatically while the synthetical module formation is represented by a network model. The proposed method is validated using the actual radiopharmaceutical synthetical procedure.

**Keyword:** radiopharmaceutical synthesis, network, automated synthetical equipment, process map

### 1. 서론

질병 진단용으로 사용되는 PET용 방사성의약품은 싸이클로트론(cyclotron)에서 생성된 방사성 동위원소와 다양한 시약의 화학적 반응 통하여 생성된다. 2시간 내외의 반감기로 인하여 재고가 존재하지 않으며, 미리 예정된 PET 진단 일정의 몇 시간 전에

합성된다. 인체에 직접 투여되는 만큼 고순도의 합성을 필요로 하며, 원료 시약의 고가로 인하여 고수율을 요구한다. 그러나 방사성의약품 합성은 방사능 피폭으로 인한 자동 합성 장비를 사용하여야 하는 바 방사화학적 전문지식 외에 자동화 장비 사용

이 논문은 2010년도 교육과학기술부의 재원으로 첨단의료기기사업본부-신기술융합형성장동력사업의 지원을 받아 수행된 연구임(과제 번호 : 2010K001051).

\* 연락 저자 : 허은영 교수, 121-742 서울 마포구 신수동 1-3번지 서강대학교 서강미래기술연구원,

Tel : 02-705-7875, E-mail : heyupi@sogang.ac.kr

투고일(2010년 11월 25일), 심사일(1차 : 2011년 01월 17일), 게재확정일(2011년 02월 28일).

에 대한 오랜 경험을 필요로 한다. 따라서 신약 개발 및 새로운 모듈 구성을 위해서는 장비특화(customizing)를 위한 파라미터 최적화가 필요하며, 이를 위하여 반복적인 실험이 필수적이다.

<그림 1>에서 보는 바와 같이 합성 모듈 구성 및 파라미터 최적화를 위한 실험은 3단계로 구성된다. 합성 모듈을 구성하고 실험 변수를 설계하여 합성 프로세스를 작성한다. 다음으로 작성된 프로세스는 장비의 오작동을 방지하고 화학적 반응에 충실하기 위하여 시뮬레이션을 통한 검증을 한다. 이러한 검증 과정을 거친 후에 합성 실험을 실시하고 결과를 분석하게 된다. 전체 합성 실험은 프로세스 작성과 시뮬레이션 검증에 많은 시간이 소요되는데, 이는 실험자(operator)가 실험계획에 따른 설계변수를 설정하고, 화학반응을 위한 장비 제어에 대한 프로세스를 작성해야 하기 때문이다. 또한, 작성된 프로세스를 그래픽 시뮬레이터를 통하여 시각적으로 검증해야 하는 바, 오류가 없는 프로세스를 작성하기 위하여 많은 시간과 노력을 필요로 한다.

이러한 방사성의약품 생산과 관련한 연구로서는 합성 프로세스의 무결점과 합성 모듈 구성에 대한 연구가 수행되었다(Lee *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2009; Oh *et al.*, 2001; Yun *et al.*, 2003). 또한, 방사능물질로 인해 반드시 자동 합성 장비 사용해야 하는 바, Oh *et al.*(2001)과 Oh *et al.*(2009)는 기존의  $^{18}\text{F}$ FDG 합성용 장비에 1회용 카세트 모듈(disposable cassette module)을 사용하여  $^{18}\text{F}$ FLT와  $^{18}\text{F}$ FMISO를 합성할 수 있는 모듈 구성을 제시하였다. 수율향상과 고순도를 위한 많은 연구가 의화학적 측면에서 다뤄졌으며(Oh *et al.*, 2001), 접근 제한성 및 의료산업의 특수성으로 인하여 공학적 이론의 적용이 어려운 실정이다.

그러나 최근 공학적 모델의 의료산업 적용이 활발하여지고 있으며, Kim(2004)과 Kim *et al.*(2008)은 병원 서비스의 공학적 모델을 적용하여 병원 경영의 지능화 및 지식화를 위한 모델을 제시하였고, Min *et al.*(2007)은 진료 데이터를 이용하여 진료 과정에 필요한 의사지원 시스템을 개발하였다. 아울러 의료 장비 개발과 관련하여 Sung *et al.*(2010)은 온도관련 의료기에 유비쿼터스 개념을 적용한 연구를 수행하였다. 의료산업의 공학적 개념 적용은 시스템의 효율화 및 최적화를 실현할 수 있는 바, 본 연구에서는 PET용 방사성의약품 합성에서 방사능 물질과 시약을 네트워크의 객체로 인식하고, 합성 모듈 구성을 네트워크로 표현할 수 있는 방법을 제시한다. 방사능물질 및

시약 이송을 최단경로로 이송하기 위한 경로 생성을 Dijkstra 알고리즘(Ravindra, 1993)에 의해 구하고 전체 장비특화 및 최적화 실험의 효율성을 높이기 위하여 합성 프로세스를 자동으로 생성할 수 있는 방안을 제시한다. 즉, 합성 모듈 구성의 네트워크 모델링을 통하여 수리적으로 오류가 없는 프로세스를 작성할 수 있는 시스템을 개발에 대하여 다룬다.

## 2. 방사성의약품 합성 장비 및 프로세스

PET용 방사성의약품은 시약(reagent)들과 방사성물질이 <그림 2>에서 보는 바와 같이 자동화된 합성 장비에서 일련의 화학적 반응을 통해 생성된다. PET용 방사성의약품 자동 합성 장비의 일반적인 구조는 용액의 흐름 및 제어를 위한 액츄에이터, 센서, 제어부 및 부속장치로 구성된다. 자동 합성 장비는 크게 1회용 카세트(disposable cassette) 타입과 세척을 통하여 튜브 및 시약용기를 재사용하는(non-disposable cassette type) 방식으로 구분할 수 있다. 본 연구에서는 1회용 카세트 타입을 이용한 방사성의약품 합성에 대하여 다룬다.

합성장비 액츄에이터 제어를 위해서는 합성 단계별 화학적 특성에 맞는 프로세스가 작성된다. 작성된 프로세스는 일반 프로그램과 달리 화학반응을 제어하기 위한 프로그램으로서 매 행마다 각 액츄에이터의 구체적인 동작을 지시하는 수백라인의 제어 프로그램으로 작성되며, 합성 파라미터(온도, 시간, 반응 시약/량 등)의 변화에 따라서 그 내용이 달라진다. 기존 방사성의약품 합성 프로세스 작성은 의료산업의 특수성 및 접근 제한성으로 인해 수리계획법보다는 경험과 시행착오적인 반복 실험에 의존하고 있다.

일반적인 합성 프로세스는 <그림 3>에서 보는 바와 같이 합성 장비 특성에 맞게 작성되며 화학반응을 위한 파라미터 설정, 카세트 밸브 및 시린지 제어, 시약 이송에 따른 밸브 제어 값들의 조합으로 구성된다. 이러한 장비 구동을 위한 합성 프로세스 작성 및 검증에 많은 시간이 소요되며, 장비 구동오류를 방지하기 위한 시뮬레이션 검증이 필수적이다. 따라서 <그림 1>에서 보는 바와 같이 신약 개발이나 기존에 개발된 합성 프로세스의 최적화를 위해 대부분의 시간을 차지하는 단계이다.



그림 1. Schedule of radiopharmaceutical synthesis



(a) disposable cassette type

(b) non-disposable cassette type

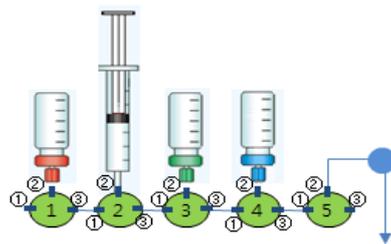
그림 2. Synthesis type according to the cassette

Stage number	Message appearing on the screen	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN		
1	Collection of F-18 Fluoride	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	Collection of F-18 Fluoride	0	0	10	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Collection of F-18 Fluoride	0	0	10	0	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Collection of F-18 Fluoride	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Collection of F-18 Fluoride	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	Elution of F-18 Fluoride	0	0	10	0	10	0	0	0	7	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	Elution of F-18 Fluoride to the react	0	0	10	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	Elution of F-18 Fluoride to the react	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Drying	0	95	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	Drying	0	95	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Drying	0	95	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	Drying	0	95	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Drying	0	95	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Drying	0	95	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	Drying	0	95	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	Drying	0	95	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	Drying	0	95	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

그림 3. An illustration of synthesis process



(a) commercial cassette



(b) indexed valve expression

Arc 연결	제어 명령
①과 ② 연결	1
①과 ③ 연결	2
②과 ③ 연결	3

(c) arc connecting

그림 4. Disposable cassette

### 3. 네트워크 모델링

방사성물질 및 시약이 흘러가는 경로에 따라서 방사성의약품의 합성 모듈은 노드(node)와 아크(arc)로 표현할 수 있으며, 시약이 흘러가는 튜브는 아크로 표현할 수 있다. 시약 저장 용기(container node), 시약을 이송시키는 장치(manipulator node; gas supply unit and syringe), 제어를 위한 카세트 밸브(control node)는 네트워크의 node로 표현 할 수 있다. manipulator node 중에서,

시린지(syringe)는 container node인 동시에 시약의 이송을 가능하게 하는 manipulator node이다.

카세트 밸브는 다섯 개의 3-way 제어 밸브로 구성되고, 각각의 밸브는 3개의 입출력 점을 갖는다. <그림 4>에서 보는 바와 같이 양끝의 밸브를 제외한 가운데 3개의 밸브는 ①과 ③번 입출력 점이 이웃한 밸브와 연결된 형태로 표현된다.

카세트 밸브의 ②번 입출력 점은 시약병(vial), 저장소(reservoir), 시린지, 반응로(reactor), 폐수용기(waste bottle) 등과 같이 용액을

표 1. Shortest path by Dijkstra algorithm

Sink Source	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
1	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
2	-	-	11	-	-	-	34	21	22	23	2	26	27	28	29	33	11	29	31	21	22	23	24	17	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	11	-	-	-	34	21	22	23	4	26	27	28	29	33	11	29	31	21	22	23	24	17	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
5	-	-	11	-	-	-	34	21	22	23	5	26	27	28	29	33	11	29	31	21	22	23	24	17	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
6	-	-	11	-	-	-	34	21	22	23	6	26	27	28	29	33	11	29	31	21	22	23	24	17	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	34	-	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	8	21	22	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
9	-	-	-	-	-	-	34	21	-	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	9	22	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
10	-	-	-	-	-	-	34	21	22	-	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	10	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
11	-	-	11	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	17	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
12	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	12	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
13	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	-	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	27	13	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
14	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	-	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	27	28	14	28	18	30	31	32	33	20	25	30	34
15	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	-	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	27	28	29	15	18	30	31	32	33	20	25	30	34
16	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	32	33	16	16	-	-	30	34
17	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	17	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
18	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	33	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	30	31	32	33	-	-	30	34
19	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	32	19	32	33	-	-	30	34
20	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	-	20	21	22	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
21	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	-	21	22	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
22	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	-	22	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
23	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	-	23	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
24	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	-	24	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
25	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	-	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
26	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	-	26	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
27	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	27	-	27	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
28	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	27	27	-	28	18	30	31	32	33	20	25	36	34
29	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	26	27	27	29	-	18	30	31	32	33	20	25	30	34
30	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	33	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	31	32	33	-	-	30	34
31	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	33	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	-	31	32	33	-	-	30	34
32	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	33	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	32	-	32	33	-	-	30	34
33	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	-	-	-	-	33	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	32	33	-	33	-	-	30	34
34	-	-	-	-	-	-	34	-	-	-	-	-	-	-	-	33	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	32	33	34	-	-	-	30	34
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	34	21	22	23	-	26	27	28	29	33	-	29	31	21	22	23	24	25	36	25	26	27	28	18	30	31	32	33	20	-	-	34
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

저장할 수 있는 container node나 이송을 위한 튜브(arc)가 연결될 수 있다. 따라서 각각의 카세트 밸브에서 제어 명령은 <그림 4(c)>에 서 보는 바와 같이 3가지 경우가 가능하다.

시약을 이송시키는 manipulator node로서 가스 공급 장치는 질 소(N<sub>2</sub>), 압축 공기(Air; compressed air), 진공(Vac; vacuum) 등이 있다. container node나 카세트(cassette) node와의 연결은 아크로 표현할 수 있고, 가스의 흐름을 제어할 수 있는 2-way 밸브가 필요하다. 본 연구에서는 이들 2-way 밸브들을 카세트 밸브와 같이 별도의 노드로 표현하지 않는다. PET용 방사성의약품 합성 모듈 구성을 노드와 아크로 구성된 네트워크로 표현한 예로서, <그림 5>와 같은 합성 모듈을 <그림 6>과 같은 네트워크 모형으로 변환할 수 있다. 본 연구에서는 장비 구동을 위한 제어는 CPU에 전달된

프로세스에 의해 수행된다고 가정하며, 자동화 장비 구성 및 제어에 대한 내용은 다루지 않는다.

#### 4. 프로세스 작성

방사성의약품 합성을 위한 화학반응은 시약의 혼합과 반응 조건 활성화로 표현할 수 있으며, 자동 합성 장비에서 필요한 화학 반응이 정확히 일어나도록 밸브, 시린지, 가스공급 및 온도 변화를 위한 제어를 필요로 한다. 합성 과정을 순차적 화학반응으로 표현할 때, 각각의 화학적 반응은 다시 여러 단계의 세부 프로세스로 구성된다. 합성 프로세스 작성은 의화학적 전문지식 외에

합성 장비에 대한 사용법과 경험을 필요로 하는 바, 작성에 많은 시간이 소요된다. 따라서 본 연구는 프로세스 맵의 오류를 방지하고 효율적으로 작성할 수 있는 지원시스템에 대하여 다룬다.



그림 5. An illustration of synthesis module

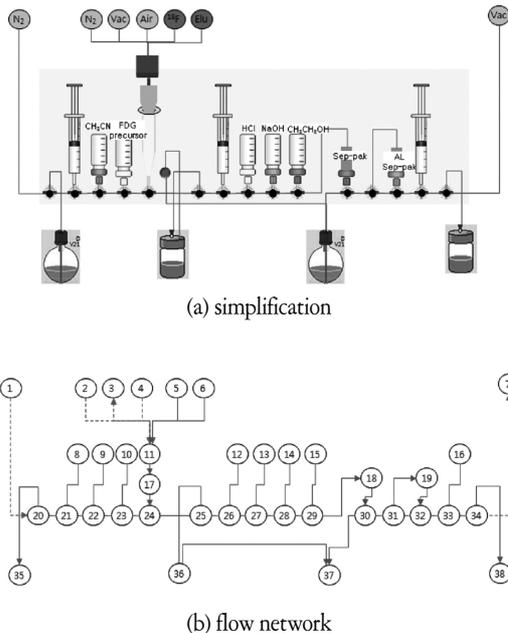


그림 6. Network Expression of radiopharmaceutical synthesis module

4.1 경로생성

<그림 6>과 같은 합성 모듈 구성을 갖는 PET용 방사성의약품 합성에서, 방사성 물질 및 시약들이 하나의 container node에서 다른 container node로 이송되는 과정의 반복을 통하여 합성되는 바, 한 번에 하나의 용액이 이송되며, 혼합되거나 반응조건이 활성화 된다. 모든 아크의 가중치를 1로 하고 연결되지 않은 노드들 간의 가중치를 충분히 큰 수로 할 때, 임의의 node  $i$ 에서 node  $j$  ( $i \neq j$ )로 용액을 이동시키기 위한 경로는 Dijkstra 알고리즘(Ravindra, 1993)에 의해 찾을 수 있다. 두 노드 사이를 연결하는 아크가 두 개 이상 존재할 경우 임의의 아크를 선정하고, 방향성이 없는 아크를 우선적으로 선택한다. 용액이 container node 사이를 움직여 간다고 할 때, <그림 6(b)>의 합성 네트워크

에서 <표 1>과 같은 container node 간 최단 이동경로 맵을 구할 수 있다. 한 예로, 시린지 1(node 8)에서 반응로(node 36)로 시약을 보내기 위해서 종료 node로부터 역으로 중간 경유 노드 25, 24, 23, 22, 21을 순차적으로 찾을 수 있다.

4.2 합성 절차 표현의 표준화

합성 프로세스는 크게 시약 이동을 위한 규칙과 화학반응 활성화를 위한 규칙으로 구분할 수 있다. 입력 내용으로서 <표 2>와 같이 시약이 이동되는 위치, 이동량, 이동방법, 반응 활성화 정보를 입력한다. 표준화된 합성 절차의 표현은 후처리기에 의한 합성 프로세스 맵 작성 단계에서 보다 정확한 장비 제어를 보장한다.

표 2. Input format for process tabulate

구분	입력 데이터		예
시약 이송을 위한 규칙	이동경로	From	container # vial #1
		Via	container # Cartridge #1
		To	container # Syringe #1
	이동방법	Gas type or syringe #	syringe 1
이동량	flow volume		10ml
화학반응을 위한 입력 규칙	가열/냉각	온도	reactor temperature 100 °C
		유지 시간	일정온도 유지시간 120sec.
	delay time	Second	

4.3 후처리

후처리는 <표 2>와 같은 합성과정을 합성장비의 특성을 고려하여 <그림 3>과 같은 프로세스 맵으로 변환해주는 프로세서이다. 합성절차에 따른 장비의 구동은 먼저, 이동경로가 가능한 한지를 검증해야 하며, 용액의 이동경로상의 존재하는 밸브의 상태 및 위치를 조작하고, 정확한 이송량을 제어해야 한다. 따라서 후처리기(post processor)는 크게 시약 이송경로 생성, 밸브 제어, 반응로 가열(냉각) 등 3개의 주요 프로세스로 구성되고, <그림 7>과 같은 흐름도에서 순차적으로 프로세스 맵을 작성한다.

이송경로생성 : Dijkstra 알고리즘에 의해 시약(또는 방사능 물질)이 흘러가는 경로를 생성한다. 여기서 방사성의약품 합성을 위한 모듈 구성은 주어지는 것으로 가정한다.

밸브 제어 및 시린지 위치 제어 : 밸브 제어는 카세트 밸브 제어와 가스 공급을 위한 밸브제어로 구성된다. 카세트 밸브는 <그림 4(b)>에서 보는 바와 같이 이송경로에 맞게 위치를 선정한다. 시약의 이송방법이 가스인 경우에 선정된 가스 용기와 연결된 2-way 밸브를 open 한다. 시약 이송 방법이 시린지인 경우 선정된 시린지를 이송량 만큼 위치 변화량을 설정한다.

반응로 가열/냉각 : 반응로의 가열은 합성에 필요한 화학적 반응을 활성화시키기 위해 사용되며 지정된 온도와 유지시간을 설정한다.

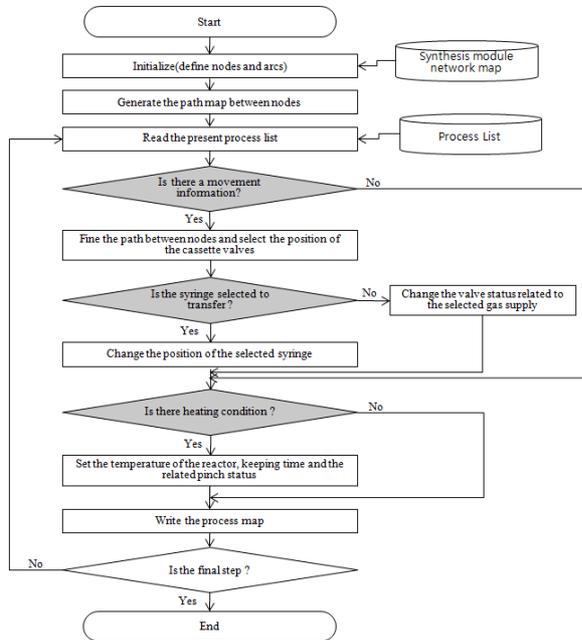


그림 7. Post processing procedure : three shaded “IF-Then” conditions are main loops of post process

5. 적용사례

본 연구에서 제안하는 프로세스 자동 생성 시스템의 검증은 위하여 중앙 진단에 사용되는 [<sup>18</sup>F]FDG(Fluorodeoxyglucose) 합성 절차를 사용하여 검증하였다. [<sup>18</sup>F]FDG 합성을 위해서는 <그림 6>의 모듈구성과 <표 1>의 이동경로를 사용한다. [<sup>18</sup>F]FDG는 <표 3>에서 보는 바와 같이 크게 4단계로 구분된다.

합성은 먼저 ①싸이크로트론에서 생성된 방사성물질(<sup>18</sup>F in H<sub>2</sub><sup>18</sup>O) 중에 필요한 부분을 QMA 카트리지를 이용하여 여과하고, ②여과 후 방사성 물질에 포함된 소량의 물(H<sub>2</sub><sup>18</sup>O)을 아세톤나이트릴(CH<sub>3</sub>CN)을 혼합하고 가열하면서 제거한다. 여기에 ③산(HCl)을 이용하여 아세틸기를 제거하고 NaOH 사용을 사용하여 중화시킨다. 최종단계로서 ④Sep-Pak이라는 카트리지를 이용하여 용매 및 유기물을 여과하고 순수 [<sup>18</sup>F]FDG만을 정제한다.

합성을 위해서 각 단계들은 물리적, 화학적 반응을 고려하여 세부단계로 구분되어지며, 세부단계는 다시 합성장비의 기구학적면을 고려한 요소로 구분되어 장비 구동에 필요한 프로세스로 변환된다.

싸이크로트론에서 생산된 방사성물질(H<sub>2</sub><sup>18</sup>O in M<sup>+</sup>18F)에서 <sup>18</sup>F를 분리 건조하기 위한 세부 단계로는, i)QMA를 이용하여 <sup>18</sup>F를 여과하고, ii)용출용액(Elution reagent)을 이용하여 QMA에 잡혀 있는 <sup>18</sup>F를 용출한다. 다음으로 iii)방사성 물질에 포함된 소량의 물을 제거하기 위해 아세톤나이트릴(CH<sub>3</sub>CN)를 첨가하고 가열하여 수분을 제거한다. 따라서 [<sup>18</sup>F] 분리 및 건조를 위한 프로세스 리스트를 <표 4>와 같이 작성한다고 할 때, <그

림 7>의 후처리(Post processing)에 의한 프로세스 맵은 <그림 8>과 같다. <그림 8>의 각 행에서 실선으로 표시된 셀들은 후처리에 의해 구동부 및 반응로 가열/냉각 장치의 동작 (상태) 변화를 나타내고 있다.

표 3. Procedure of FDG synthesis

단계	화학반응	세부 단계	사용 시약/이송방법
1	[ <sup>18</sup> F] 분리 및 건조	용출(Elution) 용액을 이용한 여과 F-18	H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O in M <sup>+</sup> 18F, Elution 용액/Vac, Air
		F-18 무수화 반응	CH <sub>3</sub> CN/ 카세트 syringe, N <sub>2</sub>
2	18F-불소화 반응	전구체에 F-18 표지화 반응	FDG precursor/ 카세트 syringe, N <sub>2</sub>
3	가수분해	HCl 산을 이용한 가수분해	HCl/ 카세트 syringe, N <sub>2</sub>
		NaOH를 이용한 중화	NaOH/카세트 syringe, N <sub>2</sub>
4	정제	C18 Sep-Pak를 FDG 정제	-/카세트 syringe
		Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Sep-Pak를 이용한 정제	-/카세트 syringe

6. 결론

질병 진단에 사용되는 PET용 방사성의약품 합성은 방사능물질을 이용하는 관계로 수작업에 의한 합성은 불가하며 자동화된 합성 장비에서 빠른 시간 내에 고순도 및 고수율을 목표로 합성이 이뤄진다. 방사능 물질과 시약의 화학반응을 위해서는 합성 장비의 밸브 및 화학적 반응을 위한 제어가 필수적이고 프로세스 맵을 통하여 장비 엑츄에이터를 제어한다. 프로세스 맵은 장비의 작업 지시서라 할 수 있으며 잘못된 프로세스 맵은 장비의 고장, 오작동 및 방사능물질(시약)의 누출을 초래할 수 있다. 합성 절차의 최적화 및 신약 개발시에는 합성 파라미터의 변화에 따른 반복실험이 필수적이지만 작업자에 의한 프로세스 맵 작성시 오류를 수반할 수 있으므로 검증에 많은 시간과 노력이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 프로세스 맵 작성시 오류를 제거하기 위하여 합성 모듈 구성도를 네트워크로 표현하고, 방사능 물질 및 시약의 이동 경로를 Dijkstra 알고리즘을 이용하여 수리적으로 생성하여 자동으로 프로세스 맵 작성을 할 수 있는 시스템을 개발하였다. 본 연구에서 개발된 시스템은 실제 질병 진단에 사용되는 PET용 방사능 물질 합성 절차에 적용하여 검증하였다. 본 연구의 결과는 1회용 카세트 투입이 아닌 다른 합성 장비에서도 장비 구동부(actuator)의 분석을 통하여 사용이 가능하며, 추후 연구로는 시약 이송에 따른 손실을 최소화하는 합성 모듈 구성 최적화 및 강건설계 기반의 실험계획 지원시스템이 가능하다.

표 4. Detail processes for elution and drying of [<sup>18</sup>F]

step	입력 데이터			step	입력 데이터		
STEP 1 : 방사성 물질 이동	이동정보	From	4	STEP 6 : 반응로 냉각	이동정보	From	1
		Via	-			Via	36
		To	11			To	37
	이동방법	Vacuum			이동방법	질소(N <sub>2</sub> )	
	이동량	5ml			이동량		
가열/냉각	온도	-	가열/냉각	온도	30°C		
	유지시간	-		유지시간	3sec.		
delay time	3sec.		delay time	3sec.			
STEP 2 : 방사성 물질 QMA로 여과	이동정보	From	11	STEP 7 : 아세톤나이트릴 시린지 1로 이동	이동정보	From	9
		Via	-			Via	-
		To	35			To	8
	이동방법	compressed air			이동방법	syringe 1	
	이동량	-			이동량	5ml	
가열/냉각	온도	-	가열/냉각	온도	-		
	유지시간	-		유지시간	-		
delay time	30sec.		delay time	3sec.			
STEP 3 : 용출용액 이동	이동정보	From	6	STEP 8 : 시린지 1에서 반응로로 이송	이동정보	From	8
		Via	-			Via	-
		To	11			To	36
	이동방법	Vacuum			이동방법	syringe 1	
	이동량	10ml			이동량	5ml	
가열/냉각	온도	-	가열/냉각	온도	-		
	유지시간	-		유지시간	-		
delay time	3sec.		delay time	3sec.			
STEP 4 : 방사성 물질 반응로 이동	이동정보	From	11	STEP 9 : 반응로 가열	이동정보	From	-
		Via	-			Via	-
		To	36			To	-
	이동방법	compressed Air			이동방법	-	
	이동량	10ml			이동량	-	
가열/냉각	온도	-	가열/냉각	온도	100°C		
	유지시간	-		유지시간	120sec.		
delay time	30sec.		delay time	3sec.			
STEP 5 : 수분제거	이동정보	From	-	STEP 10 : 반응로 냉각	이동정보	From	-
		Via	-			Via	-
		To	-			To	-
	이동방법	-			이동방법	-	
	이동량	-			이동량	-	
가열/냉각	온도	100°C	가열/냉각	온도	30°C		
	유지시간	180sec.		유지시간	3		
delay time	3sec.		delay time	3sec.			

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	
2	Step number	Message	Step Delay Time	Oven	Keeping interval	Syringe 1	Syringe 2	Syringe 3	cassette valve, No.1	cassette valve, No.2	cassette valve, No.3	cassette valve, No.4	cassette valve, No.5	cassette valve, No.6	cassette valve, No.7	cassette valve, No.8	cassette valve, No.9	cassette valve, No.10	cassette valve, No.11	cassette valve, No.12	cassette valve, No.13	cassette valve, No.14	cassette valve, No.15	Vacuum pump	2-way valve connected Node 1	2-way valve connected Node 2	2-way valve connected Node 3	2-way valve connected Node 4	2-way valve connected Node 5	2-way valve connected Node 6	2-way valve connected Node 7	
3			sec.	°C	sec.	mm	mm	mm	Pos.	Pos.	Pos.	Pos.	Pos.	Pos.	bit	bit	bit	bit	bit	bit	bit	bit										
5	0	Initialization	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	18F 이송	20	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	1	0	1	0	0
7	2	QMA 여과	30	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0
8	3	Elution to Reservoir	20	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	1	0	0	1	0
9	4	Reactor로 이송	30	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0
10	5	Reactor heating	3	100	180	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
11	6	Reactor cooling	3	30	3	0	0	0	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
12	7	CH3CN to syringe	3	0	0	5	0	0	2	3	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
13	8	syringe 1 to reservoir	3	0	0	0	0	0	2	3	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
14	9	Reactor heating	3	100	120	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
15	10	Reactor cooling	3	30	3	0	0	0	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

그림 8. Conversion to process map for elution and drying of [<sup>18</sup>F]

참고문헌

Kim, J. H. (2008), A Technology Convergent Medical Service Engineering Model based on the Dynamic Innovation Theory, *IE Interface*, 21(2), 209-220.

Kim, T. H. and Kim, J. H. (2004), Developing A Medical Intelligence System in Medical Data Warehouse, *IE Interface*, 17(4), 426-439.

Lee, H. J., Jeong, J. M., Lee, Y. S., Kim, H. W., Chang, Y. S., Lee, D. S., Chung, J. K., and Lee, M. C. (2007), Quality Control of Residual Solvents in [18F]FDG Preparations by Gas Chromatography, *Nucl. Med. Mol. Imaging*, 41(6), 566-569.

Lee, H. J., Jeong, J. M., Lee, Y. S., Kim, H. W., Choi, J. Y., Lee, D. S., Chung, J. K., and Lee, M. C. (2009), A Convenient Radiolabeling of [11C](R)-PK11195 Using Loop Method in Automatic Synthesis Module, *Nucl. Med. Mol. Imaging*, 43(4), 337-343.

Min, Y. B., Kim, D. S., and Kang, S. H. (2007), Development of process-centric clinic decision support system, *IE Interface*, 20(4), 488-497.

Oh, S. J., Moon, D. H., Ha, H. J., Park, S. W., Hong, M. K., Park, S. J., Choi, T. H., Lim, S. M., Choi, C. W., Knapp, F. F. (Russ) Jr., and Lee, H. K. (2001), Automation of the synthesis of highly concentrated 188Re-MAG3 for intracoronary radiation therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 54(3), 419-27.

Oh, S. J., Chi, D. Y., Mosdzianowski Christoph, Kim, J. Y., Gil, H. Seop., Kang, S. H., Ryu, J. S., and Moon, D. H. (2005), Fully automated synthesis of [18F]fluoromisonidazole using a conventional [18F]FDG module. *Nuclear Medicine and Biology*, 32 (8), 899-905.

Oh, S. J., Chi, D. Y., Mosdzianowski C, Gil, H. S., Ryu, J. S., and Moon, D. H. (2007), The automatic production of 16alpha-[18F]fluoroestradiol using a conventional [18F]FDG module with a disposable cassette system. *Applied Radiation and Isotopes*, 65(6), 676-681.

Oh, S. J. (2007), New Trend of tumor PET imaging radiopharmaceuticals, *HANYANG MEDICAL REVIEWS*, 27(4), 4-15.

Ravindra, K. Ahuja, Thomas L. Magnanti., and James B. Orlin(1993), NETWORK FLOWS, Prentice-Hall, New jersey.

Sung, W. C. (2010), A Study on Temperature Monitoring of a Medical Device with using RFID-Ubiquitous Sensor Network, Master thesis, Hanyang University.

Yun, M. K., Oh, S. J., Ha, H. J., Ryu, J. S., and Moom Dae(2003), High radiochemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine using (5'-O-dimethoxytrityl-2'-deoxy-3'-O-nosyl-beta-D-threopentofuranosyl) thymine and its 3-N-BOC-protected analogue as a labeling precursor, *Nuclear Medicine and Biology*, 30(2), 151-7.



**이철수**  
 KAIST 산업공학과 박사  
 현재 : 서강대학교 기계공학과 교수  
 관심분야 : Geometric Modeling and Computer Aided Manufacturing, Design of Machine Tools



**김종민**  
 아주대학교 기계공학과 박사  
 현재 : 서강대학교 서강미래기술연구원 연구교수  
 관심분야 : Computational Machining, Computer Aided Manufacturing



**허은영**  
 전북대학교 산업공학과 박사  
 현재 : 서강대학교 서강미래기술연구원 연구교수  
 관심분야 : Computer Aided Desing, CNC Machining, Network Modeling, Flexible Manufacturing System



**김동수**  
 경상대학교 산업공학과 박사  
 현재 : 씨에스캠(주) 연구소장  
 관심분야 : Computer Aided Design and Computer Aided Manufacturing, Machine Tools Design, Flexible Manufacturing System, Computer Aided Process Planning