방사성의약품 합성 프로세스 검증을 위한 네트워크 모델링

이철수¹ · 허은영^{2*} · 김종민² · 김동수³

¹서강대학교 기계공학과 / ²서강대학교 미래기술연구원 / ³씨에스캠(주)

Development of A Validation System For Automatic Radiopharmaceutical Synthesis Process Using Network Modeling

Cheol Soo Lee¹ · Eun Young Heo² · Jong Min Kim² · Dong Soo Kim³

¹Dept. of Mechanical Engineering, Sogang University

²Sogang Institute of Advanced Technology, Sogang University

³Technology Research Center, CSCAM Co Ltd.

The automatic radiopharmaceutical module consists of several 2-way valves, couple of syringes, gas supply unit, heating(cooling) unit and sensors to control the chemical reagents as well as to help the chemical reaction. In order to control the actuators of radiopharmaceutical module, the process is tabulated using spread sheet as like excel. Unlike the common program, a trivial error is too critical to allowed in the process because the error can lead to leak the radioactive reagent and to cause the synthesis equipment failure during synthesizing. Hence, the synthesis process has been validated using graphic simulation while the operator checks the whole process visually and undergoes trial and error. The verification of the synthesis process takes a long time and has a difficulty in finding the error. This study presents a methodology to verify the process algebraically while the radiopharmaceutical module is converted to the network model. The proposed method is validated using actual synthesis process.

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

1. 서론

일반적으로 반복적인 작업 또는 정밀한 조작을 요하는 경우, 조립 및 가공산업에서는 많은 부분에 있어 작업자를 대신하는 자동화 장비가 개발되었으며, 최근 축적된 자동화 기술을 바탕으로 전문지식을 전제로 하는 의료산업에 활발히 적용되고 있다. 특히 방사성의약품의 대량 합성과정은 반드시 차폐가 이루어진 좁은 공간에서 자동화로 생산이 되어야 하는 작업이다. 또한, 방사성의약품은 환자에게 직접 주사되는 의약품으로서 고순도의 조제가 필요하다. PET(positron emission tomography)용

방사성의약품을 이용한 검사는 방사성의약품의 특성상 짧은 반감기(F-18; 110분)를 가지고 있기 때문에 빠른 시간 내에 고순도로 생산하는 장비가 필수적으로 필요하다. 최근 [¹⁸F]FDG 이외에 다양한 방사성의약품이 국내외적으로 출시가 되었거나 또는 임상시험의 마지막 단계에 진입하고 있는 다양한 방사성의약품이 개발되고 있다.

합성 장치는 크게 1회용 카세트(disposable cassette)를 사용하는 방법과 세척을 통한 다회 사용이 가능한 카세트(non-disposable cassette) 타입의 장비로 구분할 수 있다. PET용 방사성의약품의 합성 절차는 <Figure 1>에서 보는 바와 같이 합성절차를

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

*연락처 : 허은영, 121-742 서울 마포구 신수동 1-3번지 서강대학교 서강미래기술연구원,

Fax : 02-705-7968, E-mail : heyipi@sogang.ac.kr

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

설계하고, 장비구동을 위한 프로세스를 작성하여 장비를 통한 합성을 한다. PET용 방사성의약품 합성의 고순도, 고수율 및 안정성은 합성과정인 프로세스상의 많은 파라미터들의 조합과 장비의 정확한 작동 여부에 따라서 달라진다.

Figure 1. Radiopharmaceuticals Synthesis Process

방사성의약품 합성, 정제, 제제에 관한 많은 연구가 수행되어진바 PET용 방사성의약품 관련 연구는 수율을 높이기 위한 합성 프로세스에 관한 연구(Oh *et al.*, 2001, Yun *et al.*, 2003, Oh *et al.*, 2003), 방사성의약품 정도관리에 대한 연구(Lee *et al.*, 2007) 합성 자동화 관련 연구(Oh *et al.*, 2005, Oh *et al.*, 2007) 등의 의학학적인 연구가 진행되었다. 그러나 자동합성장치를 이용한 방사성의약품 합성방법의 개발 및 설계는 방사화학적 전문지식 뿐 아니라, 실제 합성이 이뤄지는 장비의 많은 액츄에이터(actuator)들의 정확한 제어를 필요로 한다. 따라서 오랜 경험과 전문지식을 갖춘 전문가라 하더라도 합성 프로세스 작성에 많은 시간이 소요되며 또한, 작성된 프로세스를 검증에 많은 시간이 소요된다. 더욱이 최적화 된 프로세스를 찾는다는 것은 매우 어려우며, 고순도, 고수율의 합성을 위해 시행착오적인 방법에 의해 프로세스 작성을 시도하고 있다. 따라서 방사화학적 전문지식과 더불어 공학적 이론의 의료 산업에 적용을 통하여 자동화 및 효율향상을 도모할 수 있는바, Min *et al.*(2007)은 근거중심의료 서비스에서 진료 활동을 지원하는 시스템 구현을 위한 프레임워크를 제시하였고, Lee *et al.*(2009)는 대형 병원의 외래 시스템의 환자 흐름에 대한 개선을 위한 시뮬레이션을 활용한 실험시스템을 연구하였다. Sung *et al.*(2010)은 온도 관련 의료기기에 유비쿼터스 센서 네트워크를 적용하여, 온도 측정의 효율 및 가동율을 높이는 연구를 수행하였다.

본 연구에서는 1회용 카세트(disposable cassette) 타입의 PET용 방사성의약품 합성장비의 구성요소들을 네트워크로 표현하고 잘못된 프로세스에 의한 합성장비 구동에 오류를 제거할 수 있는 방안을 제안한다. 합성용액의 흐름관점에서 용액의 저장을 위한 용기(vial, reservoir, syringe, waste bottle 등), 흐름을 제어하는 요소, 화학적 반응을 위한 장비 및 장비 외부적인 요소로 표현하고 수리적으로 프로세스를 검증할 수 있는 네트워

크 기반의 합성 프로세스 검증 시스템을 제안한다.

2. PET용 방사성의약품 합성 장치 및 프로세스

2.1 합성 장치 구성

PET용 방사성의약품 합성 장치의 구성은 <Figure 2>에서 보는 바와 같다. 합성용액 흐름 관점에서 볼 때, 시약병(vial), 저장기(reservoir), 주사기(syringe), 카세트(cassette), 반응기(reactor), 폐기통(waste bottle) 등의 용액을 저장하는 용기와 용액의 이동을 제어하는 밸브들(actuator), 시린지(syringe)와 같이 용액을 이동시키는 장치로 구성 되어 있다. 장비 외부적 구성요소로는 질소 가스, 진공, 압축 공기(compressed air) 등의 가스 공급 장치가 있으며, 이들은 용액의 이동 및 세척 등의 부수적인 역할을 지원한다. 제어적인 측면에서는 합성장비는 밸브 및 시린지 등의 액츄에이터를 제어하는 CPU와 정확한 구동 및 모니터링을 위한 센서로 구성된다. 본 연구에서는 합성 프로세스 맵에 의해 장비는 구동된다고 가정하므로 제어측면의 구성 및 기능에 대한 내용은 다루지 않는다.

<Figure 2>(a)에서 보는 바와 같은 1회용 카세트는 하나의 매니폴더(manifold)에 다섯 개의 3-way 밸브가 부착되어 있으며, 프로세스 맵에 따라서 용액이 흐르는 방향을 단절시키거나 방향을 변경한다. 각각의 밸브에는 용액 저장 용기를 부착하거나 용액의 이동을 위한 튜브를 연결할 수 있다. 카세트에 부착된 밸브 외에 합성 장비는 용액의 흐름을 제어하고 가스 공급을 차단하는 다수의 2-way 밸브들로 구성된다. 방사성의약품 합성에 수반되는 화학반응은 이러한 밸브 동작의 조합과 가열 또는 냉각 등의 일련의 조합의 연속이라 할 수 있으며 잘못된 밸브 조작은 방사능 및 사용되는 방사성동위원소나 시약(reagent)들의 유출을 초래할 수 있어 안정성 측면에서 장비동작에 대한 검증이 반드시 필요하다.

외부 가스 공급 장치로는 사용되는 질소(N₂), 압축공기(Air; compressed air), 진공(Vac; Vacuum) 등은 연결된 저장 용기의 압력 변화를 유발하고 밸브 조작과 함께 용액을 이동시킬 수 있는 수단이 된다. <Figure 2>와 같은 합성 모듈 구성은 <Figure 3>과 같이 단순화시킬 수 있다.

2.1 합성 프로세스 맵

PET용 방사성의약품의 합성은 <Figure 2>와 같은 합성 모듈에 프로세스 맵이라는 구동 프로그램에 의해 합성된다. 수백 라인의 장비 구동명령으로 구성된 프로세스 맵은, 각 라인마다 합성 장치의 모든 액츄에이터의 상태 및 위치를 정의한 제어 값을 가지고 있어 프로세스 맵이라 한다.

<Figure 4>는 중앙 진단용 방사성의약품인 F-18 FDG 합성 절차로서 싸이클로트론(cyclotron)에서 F-18 F를 생산한 뒤 최

Figure 2. Automatic Chemistry Module for Routine Production of Radiopharmaceuticals

Figure 3. Simplification of the Synthesis Module

중 제제까지 여러 단계의 화학적 합성 절차를 갖는다. F-18 분리 건조, 불소화 반응, 가수분해, 유기용매 여과, 정제 등 세부 단계로 구분되어지며, 합성 장치에서 화학적 반응을 처리하기 위해서는 다시 장비 액추에이터의 상태 및 위치를 정의한 수백 라인의 프로세스 맵으로 구성된다. 따라서 작성된 프로세스 맵은 시각적인 검증이 어렵고, 시뮬레이션의 의한 방법이 사용된다.

기존 프로세스 맵 검증은 라인별로 <Figure 3>에 보는 바와 같은 그래픽 시뮬레이션으로 검증한다. 맵 프로세스 라인마다 작업자가 밸브의 상태 및 위치 등을 시각적으로 확인하고, 용액의 흐름이 가능한지 또는, 용액의 흐름이 적절한 이동경로를 통해 이동되는지를 검증한다. 따라서 많은 시간과 집중을 필요로 하며, 프로세스 맵의 오류를 찾기 위해 효율이 낮은 시행착오적 방법을 사용한다. 따라서 본 연구에서는 시각적 시뮬레이션이 아닌 수리적 시뮬레이션을 통하여 작성된 프로세스의 오류를 차단하여 장비 오작동에 의한 방사성물질의 누출이나 장비의 고장을 사전에 방지할 수 있는 방법을 제안한다.

Figure 4. Illustration of Radiopharmaceutical Process Map

3. 합성 모듈 네트워크

3.1 노드(node)와 아크(arc)

용액이 흘러가는 경로에 따라서 방사성의약품의 합성절차는 노드(node)와 아크(arc)로 표현할 수 있다. 용액이 흘러가는 튜브는 아크로 표현할 수 있으며, 용액이 저장되는 시약병(vial)과 같은 경우 컨테이너 노드(container node), 용액의 흐름을 제어하는 밸브는 흐름제어 노드, 용기 내 압력을 조절하는 압력

조절 노드(manipulator node)들로 표현할 수 있다. 각각의 노드는 <Table 1>에서 보는 바와 같은 특성을 갖는다.

컨테이너 노드는 다수의 입출력 아크가 연결될 수 있다. 2-way 밸브와 같은 흐름제어 노드는 입출력을 위한 두 개의 아크가 연결되며, 0과 1로서 입출력을 제어하게 된다. 반면, 다섯 개의 3-way 흐름제어 밸브로 구성된 카세트(cassette)는 3개의 입출력 아크를 갖게 되며, <Figure 5>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(syringe), 반응로(reactor), 폐수용기(waste bottle) 등과 같이 용액을 저장할 수 있는 컨테이너 노드나 이송을 위한 튜브(arc)가 연결될 수 있다. 따라서 카세트 밸브에서 제어 명령은 <Figure 5>(c)에서 보는 바와 같이 3가지 경우가 가능하며, 프로세스 검증에 있어 용액의 흐름이 가능한지를 판단하는 중요한 수단으로 사용된다.

<Figure 3>에서 보는 방사성의약품 합성 배치는 <Figure 6>과 같은 흐름 네트워크로 표현할 수 있다. 화학약품의 흐름은 컨테이너 노드에서 다른 컨테이너 노드로 이동되고, 이동경로상의 제어 점(흐름제어 노드)를 거치게 된다. 프로세스 맵은 용액의 흐름을 지시하는 명령과 가열/냉각의 화학적 반응을 위한 명령, 밸브들의 제어명령의 혼합으로 구성되며, 시뮬레이션의 검증은 장비의 제어가 아닌 용액의 흐름에 초점을 맞추

(a) Commercial Cassette

(b) Indexed Valve Expression

Arc 연결	제어명령
①과 ② 연결	1
①과 ③ 연결	2
②과 ③ 연결	3

(c) Arc Connecting Cases

Figure 5. Indexed in-out Points of Cassette Valves

Table 1. Classification of Node and Arc

구 분	특성		입출력 점
node	container node	합성과정에서 다양한 용액이 일시적 또는 영구적으로 저장 되는 공간을 container node로 표현한다.	multi in-out
	manipulator node	syringe	1
		gas supply	2 (directed)
flow control node	2-way valve	용액의 흐름을 제어하는 장치를 노드로 표현한 것으로 흐름을 단절시키나 방향을 바꾸어 주는 역할을 한다.	2
	cassette valve		3 (indexed)

Figure 6. Network Expression of Synthesis Module

어 검증한다. 즉, 매 프로세스는 독립된 용액의 흐름을 지시하는바 네트워크상의 이동 경로 및 밸브의 상태 및 위치를 검증한다. 반면 용기(container node)내에서의 화학적 반응 제어는 본 연구의 범위를 넘는 내용으로 다루지 않는다.

3.2 합성 프로세스 특성

프로세스는 크게 밸브 동작 명령과 용액 이동을 위한 제어 명령으로 구분되며, 두 가지 명령이 동시에 사용될 때는 밸브 동작명령이 우선적으로 적용된다. 용액의 이동은 가스 압력을 이용한 방법과 시린지를 이용한 두 가지 방법으로 구분될 수 있다. 시린지를 이용한 경우, 시린지 변위가 압력 용기 내 압력차를 유발하여 연결된 저장 용기에 용액을 이동시키며, 하나의 시린지를 사용한다. 반면 가스 공급 장치(진공, N_2 , compressed air)를 이용한 용기 내 압력변화는 연결된 용기의 압력을 조절하며 용액을 이송하므로, 반드시 밸브로 연결된 다른 용기가 존재한다(동시에 작동 가능하다).

3.3 프로세스 맵 검증

프로세스 맵 검증은 용액의 흐름이 이전 이동경로 및 다음 프로세스의 이동경로에 독립적이라 할 때, 현재의 프로세스에 의한 용액 이동경로와 이를 위한 밸브들의 상태 및 위치가 정확한지를 검증한다. 즉, 작성된 프로세스에 의해 장비가 구동될 때 밸브의 상태와 위치에 의해 용액의 흐름이 가능한지 검증한다.

Figure 7. Validation Procedure of the Process Map

흐름 네트워크에서 임의의 컨테이너 노드 i 에서 출발하여 컨테이너 노드 j ($i \neq j$)에 도달하기 위해서는 두 노드를 연결하는 아크가 존재하여야 하며, 밸브의 on/off 또는 위치의 제어가 필요하다. 프로세스의 검증 절차는 <Figure 7>에서 보는 바와 같다.

먼저 프로세스 맵과 합성 모듈 구성을 네트워크로 표현한 입력정보로 받는다. 순차적으로 프로세스 라인을 읽고, 현재 밸브 상태 및 위치에 따라서 흐름 네트워크를 구성한다. 다음으로 가스 공급 장치와 연결된 밸브의 변화가 있는지 또는 시린지의 위치가 변화 있는지 검사한다. 만약 주사기의 위치가 변화하였으며, 현재의 시린지를 기점으로 네트워크상에서 도달 가능한 컨테이너 노드들을 찾는다. 가스 공급 장치와 연결된 밸브 값이 변화한 경우, 가스 공급 장치와 연결된 컨테이너 노드를 기준으로 흐름 네트워크 상에서 연결된 컨테이너 노드들을 찾는다. 연결된 컨테이너 노드가 없는 경우 현재 프로세스 라인을 에러 라인으로 데이터베이스에 저장한다.

가스 공급 장치에 연결된 밸브나 시린지 노드의 변화가 없는 경우 다음 프로세스 라인으로 간다. 위와 같은 과정을 마지막 프로세스 라인까지 검사하여 오류가 있는 프로세스 라인을 찾는다.

4. 적용 사례

본 연구에서 제안한 수리적 프로세스 검증을 위하여 사용된 장비는 <Figure 8>과 같다. 장비의 하단에서는 방사성의약품을 합성하고, 상단에서는 정제할 수 있는 일체형 장비이다. 합성 모듈 구성은 <Figure 9>와 같고, <Figure 10>과 같이 네트워크로 표현할 수 있다. 합성 모듈의 네트워크 변화과정 중 카트리지는 컨테이너 노드로 간주하지 않고 튜브와 같은 아크로 간주한다. <Figure 11>의 프로세스 맵은 [^{18}F]FDG 합성을 위한 시작 단계로서, 싸이크로트론에서 생성된 방사성동위원소 물질(^{18}F in $H_2^{18}O$) 중에 필요한 부분을 reservoir에 연결된 QMA 카트리지와 용출용액(Elution)을 이용하여 여과하는 프로세스이다. 프로세스 step 2, 5, 7, 10은 용기 내부 압력을 외부 가스 및 진공을 이용하여 가·감압하고 용액을 이송시키는 과정인 반면, 프로세스 step 12는 시린지를 이용하여 용액을 이송하는 프로세스이다(<Table 2> 참조). <Figure 11>의 각 프로세스 단계에 따른 흐름 네트워크는 카세트 밸브 위치 및 2-way 밸브들의 상태에 따라서 달라진다. <Figure 11>의 “Initialize” 단계에서는 카세트의 모든 밸브 값이 2이므로 상태는 “T”와 같은 형태이고, 시린지의 위치는 “0”이다. 2-way 밸브 값은 “0”으로서 모두 닫힌 상태, 즉, 이와 연결된 아크는 모두 비활성화 된다(<Figure 12>(a) 참조). Step 2에서는 2-way 밸브 3과 5의 값이 1이므로 열림 상태가 되고 이와 연결된 아크는 활성화 된다. 카세트 밸브 ⑤의 위치 값에 따라서 연결되는 아크가 달라지는 바, 현재 값이 2이므로 “T” 같은 형태이고, c5와 ⑤을 연결하는 아크는 비활성화 된다. 따라서 진공펌프가 동작하고, 저장용기인 c5의

(b) Module Simplification

Figure 9. Synthesis Module and Simplification

Figure 10. Flow Network of Synthesis Module

	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
	Step number	Message	Step Delay Time	Orn	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 No.1	2-way valve No.2	2-way valve No.3	2-way valve No.4	2-way valve No.5	2-way valve No.6	2-way valve No.7	2-way valve No.8
2			sec.	°	mm	mm	mm	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	bit	bit	bit	bit	bit	bit	bit	bit	bit
3	1	initialize	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0
6	2	step 2	60	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0
7	3	step 3	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	4	step 4	0	0	0	0	0	3	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	5	step 5	100	0	0	0	0	3	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
10	6	step 6	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	7	step 7	60	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
12	8	step 8	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	9	step 9	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	3	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	10	step 10	100	0	0	0	0	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
15	11	step 11	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	12	step 12	0	12	0	0	0	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 11. F-18 FDG Synthesis Process Map

Table 2. Process for Filtering and Drying^[18F]

순서	밸브 동작	이송 용액/방법	용액 이송방향
step 1	밸브 및 시린지를 초기화 한다.		
step 2	2-way 밸브 p3, p5번 on	18F/Vacuum	18F → c5
step 3	초기 위치		
step 4	카세트 밸브 5번 1, 카세트 밸브 1번 3		
step 5	2-way 밸브 p4 on	18F/Air	c5 → c9
step 6	초기 위치		
step 7	2-way 밸브 p3, p6번 on	Elution/Vacuum	Elu. → c5
step 8	초기 위치		
step 9	카세트 밸브 5번 3, 카세트 밸브 6번 1		
step 10	2-way 밸브 p4 on	Elution/Air	c5 → c10
step 11	초기 위치		
step 12	카세트 밸브 2번 3, 카세트 밸브 3번 1	CH ₃ CN/syringe1	c3 → s1

(a) step 1

(b) step 2

(c) step 4

(d) step 5

(e) step 7

(f) step 9

(g) step 10

(h) step 12

Figure 12. Flow Network as to the Status of Valves

Table 3. Validation of Process Map

Step Number	Manipulator node	Start Node	manipulator connected 2-way valve nodes	Connected container node	Process validation
1	-	-	-	-	-
2	Vac	c5	p3, p5	18F	valid
3	-	-	-	-	-
4	-	-	1, 3	-	valid
5	Air	c5	p4	c9	valid
6	-	-	-	-	-
7	Vac	c5	p3, p6	Elu.	valid
8	-	-	-	-	-
9	-	-	5, 6	-	valid
10	Air	c5	p4	c10	valid
11	-	-	-	-	-
12	syringe 1	s1		-	false

내부는 감압되어 압력차에 의해 18F가 c5로 흡입된다(<Figure 12>(b) 참조). 이 과정을 60초 간 유지한다. 다음 단계인 Step 3는 초기화 단계와 같다. 이와 같은 방법으로 나머지 Step들에 대한 네트워크 모델을 <Figure 12>(d)~<Figure 12>(h)와 같이 도식화 할 수 있다.

프로세스 검증 절차는 각 라인별로 압력조절 노드의 변화가 있는지 확인하여, 흐름 네트워크상에서 시작 노드와 연결된 컨테이너 노드가 존재하는지를 검사한다. 연결된 컨테이너 노드를 찾는 네트워크 이론을 이용하여 쉽게 구할 수 있는 바 본 연구에서는 자세히 다루지 않는다. 연결된 컨테이너 노드가 없는 경우 오류 라인(error step)을 저장한다. 각 스텝(step)별 시작 노드와 연결된 컨테이너 노드는 <Table 3>에서 보는 바와 같고, 프로세스 step 12의 경우, 압력조절 노드(syringe 1)는 존재하나 이와 연결된 컨테이너 노드가 없음을 볼 수 있다. 따라서 step 12는 밸브 동작에 오류가 있음을 알 수 있다. 이러한 과정을 프로세스의 전 과정에 대하여 반복적으로 수행한다.

5. 결 론

PET용 방사성의약품의 합성은 방사능 피폭 문제로 수작업에 의한 생산이 불가하고, 원격으로 장비를 통제하여 생산한다. 따라서 합성 장비를 통한 방사성의약품 생산은 시약의 이동 및 화학적 반응을 표현한 프로세스 맵에 의한 생산된다. 인체에 직접 투여하는 의약품인 관계로 고순도의 품질을 요구하며, 값비싼 원료로 인하여 고수율의 합성과정을 필요로 한다. 합성 프로세스는 수백라인의 절차로 구성되며, 합성과정 중 방사능물질 및 시약의 누수를 방지하고 프로세스에 대한 신뢰성을 보장하기 위해 시뮬레이션으로 프로세스를 검증한다. 기존의 그래픽 시뮬레이션은 시각적 검증 방법으로 시행착오적 방

법이며, 검증에 많은 시간과 노력이 필요하였다.

따라서 본 연구에서는 수리적으로 프로세스 맵을 검증할 수 있도록 합성 모듈을 네트워크로 표현하는 방법과 네트워크 기반의 프로세스 검증 방법을 제시하였다. 본 연구에서 제안한 방법의 유효성을 위해 합성 장비와 모듈을 구성하였고, 실제 PET 방사성 의약품의 하나인 FDG 합성 프로세스 맵을 적용하여 검증하였다. 추후연구로서는 본 연구의 네트워크 표현을 바탕으로 합성 비용의 절감을 위한 합성 모듈 구성 및 합성 파라미터들의 최적화에 대한 연구가 가능하다.

참고문헌

- 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 [^{18}F]FDG Preparations by Gas Chromatography, *Nucl. Med. Mol. Imaging*, 41(6), 566-569.
- Lee, Y. (2009), A comprehensive study on patient flow improvement solutions and their implementation strategies in an outpatient system, Master thesis, KAIST.
- Min, Y.-B., Kim, D., 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 ^{188}Re -MAG3 for intra-coronary radiation therapy, *Applied Radiation and Isotopes*, 54(3), 419-427.
- Oh, S. J., Moon, D. H., Lee, W. W., Park, S.-W., Hong, M.-K., Park, S.-J., Shin, D.-I., and Lee, H. K. (2003), Automated preparation of ^{188}Re -labeled radiopharmaceuticals for endovascular radiation therapy, *Applied Radiation and Isotopes*, 59(4), 225-230.
- Oh, S. J., Chi, D. Y., Mosdzianowski, C., Kim, J. Y., Gil, H. S., Kang, S. H., Ryu, J. S., and Moon, D. H. (2005), Fully automated synthesis of [^{18}F]fluro-misonidazole using a conventional [^{18}F]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-[^{18}F] fluoroestradiol using a conventional [^{18}F] FDG module with a disposable cassette system, *Applied Radiation and Isotopes*, 65(6), 676-681.

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., Oh, S. J., Ha, H.-J., Ryu, J. S., and Moom, D. (2003), High radio-chemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'-[^{18}F]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), 151-157.

이철수

1990년 KAIST 산업공학과 박사

현재 : 서강대학교 기계공학과 교수

관심분야 : Geometric Modeling and Computer Aided Manufacturing, Design of Machine Tools

김종민

2007년 아주대학교 기계공학과 박사

현재 : 서강대학교 서강미래기술연구원, 연구교수

관심분야 : Computational Machining, Computer Aided Manufacturing

허은영

2008년 전북대학교 산업공학과, 박사

현재 : 서강대학교 서강미래기술연구원, 연구교수

관심분야 : Computer Aided Design, CNC Machining, Network Modeling, Flexible Manufacturing System

김동수

2002년 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