Journal of RADIATION INDUSTRY
Vol. 19, No. 4, pp. 539-544, 2025
https://doi.org/10.23042/radin.2025.19.4.539

Industrial article

[^{18}F]알루미늄 플루오라이드 표지 방사성의약품: ^{18}F, ^{68}Ga 제제 한계를 극복하기 위한 실용적인 대안

정우경[1,2] · 손대영[3] · 김동연[1,2,*] · 표아영[1,*]

[1]경상국립대학교 약학대학 약학연구소, [2]CNCure Biotech, [3]경상국립대학교 농업생명과학대학 농업생명과학연구원 식물의학과

[^{18}F]Aluminium-fluoride Labeled Radiopharmaceuticals: A Practical Solution to the Limitations of ^{18}F, ^{68}Ga agents

Wookyeong Jeong[1,2], Daeyoung Son[3], Dong-Yeon Kim[1,2,*], and Ayoung Pyo[1,*]

[1]College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Science, Gyeongsang National University, 501, Jinju-daero, Jinju-si, Gyeongsangnam-do 52828, Republic of Korea
[2]CNCure Biotech, National Immunotherapy Innovation Center, 264, Seoyang-ro, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Jeollanam-do 58128, Republic of Korea
[3]Department of Plant Medicine, Institute of Agriculture and Life Science, Gyeongsang National University,501, Jinju-daero, Jinju-si, Gyeongsangnam-do 52828, Republic of Korea

ABSTRACT Fluorine-18 (^{18}F) is a radioisotope commonly used in positron emission tomography (PET), characterized by a long half-life (109.7 minutes) and high resolution. However, traditional ^{18}F-labeling requires harsh conditions, such as anhydrous, high-temperature, multi-step synthesis, which results in a low radiochemical yield (RCY) and is unsuitable for heat-sensitive biomolecules. To address these challenges, metal chelation-based [^{18}F]AlF labeling was introduced. [^{18}F]AlF chelation can provide a higher RCY compared to direct ^{18}F-labeling, as [^{18}F]AlF^{2+} is formed in aqueous solutions through a relatively short-step synthesis. Although formation is restricted to pH 4-5, it is a more practical and efficient alternative to conventional direct ^{18}F-labeling methods. Furthermore, [^{18}F]AlF is prepared under mild, aqueous conditions, enabling chelation to biomaterials. It has also been formed into stable complexes, which may offer advantages in overcoming the production restrictions of ^{68}Ga, which has a short half-life (68 minutes). [^{18}F]AlF-labeled radiopharmaceuticals have also shown potential as a next-generation diagnostic agent by detecting micro-lesions on PET/CT imaging that are missed by ^{68}Ga radiopharmaceuticals. In this review, we have explained preclinical PET/CT imaging and biodistribution studies of [^{18}F]AlF-labeled radiopharmaceuticals that would replace conventional ^{18}F and ^{68}Ga-labeled agents. Furthermore, we evaluated the feasibility of clinical translation for these preclinical [^{18}F]AlF-labeled radiopharmaceuticals.

Key words: Radiopharmaceuticals, [^{18}F]Aluminium-fluoride, Metal-chelation, Labeling, Positron Emission Tomography

1. Introduction

양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)에 널리 활용되는 방사성동위원소 중 하나인 ^{18}F은 약 109.7분의 긴 반감기, 0.64 MeV의 고에너지 β^+ 방출 이후 쌍소멸로 인해 발생하는 0.511 MeV의 에너지를 가지는 두 개의 감마선으로 인한 높은 영상 해상도를 제공할 뿐만 아니라 소형 사이클로트론에서 생산 가능하여 사용에 대한 접근성이 비교적 쉬워 다양한 전임상 및 임상 연구에 광범위하게 적용되고 있다[1]. 특히, 2-Deoxy-2-[^{18}F]fluoro-*D*-glucose ([^{18}F]FDG)는 암, 염증, 신경계 질환 등의 진단을 위한 대표적인 PET 방사성의약품으로 사용되고 있으며, 이를 기반으로 하여 다양한 ^{18}F 표지 방사성의약품들이 개발되고 있다[2]. 그러나 전통적인 ^{18}F의 표지법은 그 절차가 복잡하여 훈련된 전문 인력이 요구될 뿐만 아니라, 높은 방사화학적 수율(ra-

ISSN 1976-2402 http://www.ksri.kr/

Copyright© 2025 by Korean Society of Radiation Industry

***Corresponding authors:** Dong-Yeon Kim
Tel: +82-55-772-2434, Fax: 82-55-772-2429, E-mail: dykim@gnu.ac.kr
Ayoung Pyo
Tel: +82-55-772-2420, Fax: 82-55-772-2429, E-mail: payjal@gnu.ac.kr

Received 24 November 2025 **Revised** 2 December 2025 **Accepted** 8 December 2025

diochemical yield, RCY) 확보가 어렵다는 단점을 가진다. 특히, ^{18}F-carbon 결합을 기반으로 한 표지 반응은 일반적으로 다단계 전구체 합성 및 무수, 산/염기 조건 하에 긴 시간과 고온이 요구되어 펩타이드나 단백질 등의 민감한 생체분자들에 적용이 어렵다[3]. 이러한 한계점들로 인해 ^{18}F 친핵성 치환 표지 반응은 임상 적용 및 상업적 생산 등 향후 상용화 측면에서 제한을 나타낸다[4]. 이외에도 방사성 금속인 ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{89}Zr 등을 사용하는 킬레이터 기반 PET 방사성의약품 개발이 활발히 진행중에 있지만, 이 역시도 각 방사성동위원소들의 특성에 따라 물리적 · 기술적 제약이 따른다. 예시로 ^{68}Ga의 경우 주로 짧은 반감기로 인한 운반 및 대량생산이 불가능하다는 문제가 있으며, ^{64}Cu는 고가의 ^{64}Ni가 타겟 물질로 요구되고, ^{89}Zr은 희소한 대형 사이클로트론에서 생산되기 때문에 ^{18}F과 비슷한 용량의 ^{64}Cu 및 ^{89}Zr을 생산하고 공급하는 것은 현실적으로 어려워 접근성이 낮은 편이다[5].

이러한 한계들을 극복하기 위한 대안으로 ^{18}F과 알루미늄(Al^{3+})의 배위결합으로 형성되는 [^{18}F]AlF로 표지하는 방법이 주목받고 있다[6]. ^{18}F을 직접 화합물에 도입하는 기존의 복잡한 방법 대신 먼저 Al^{3+} 이온과 착화합물을 형성시킨 후 킬레이터를 통해 표지하는 방식으로 간단한 표지 공정, 높은 RCY 및 재현성, 다양한 생체분자 표지가 가능하다는 장점을 지니고 있다[7]. 또한 대형 사이클로트론과 같은 제한적인 생산 환경이 아닌, 소형 가속기에서 생산이 가능하여 쉽게 사용할 수 있으며, 109.7분이라는 긴 반감기로 대량생산 및 운반에 있어서 매우 효율적이다. 뿐만 아니라, ^{18}F의 물리적 특징을 그대로 유지하기 때문에 PET 영상에서도 높은 해상도를 보인다. 이러한 장점은 현재 사용수요가 높은 진단용 방사성동위원소(^{18}F, ^{68}Ga 및 ^{64}Cu)의 한계를 극복할 수 있는 새로운 방향성을 제시한다.

본 종설에서는 현재 임상에서 사용중인 방사성의약품들과 [^{18}F]AlF가 표지된 방사성의약품들과의 비교 분석을 통해 [^{18}F]AlF 표지 기술의 가능성과 방향성을 제시하고자 한다.

2. History of Aluminium–^{18}F

[^{18}F]AlF 표지법은 2009년 McBride에 의해 처음 소개되었으며, 기본적인 방사화학적 개념부터 임상 연구까지 짧은 시간 안에 많은 발전을 이루었다[8]. [^{18}F]AlF는 ^{68}Ga과 같은 방사성 금속 원소의 착물화 전략을 시도하기 위해 hard and soft acids and bases 이론을 도입한 표지법으로, 루이스 산인 aluminium (Al^{3+})과 루이스 염기인 fluoride (F^-)가 반응하여 [^{18}F]AlF^{2+}라는 착물을 형성하는 새로운 방사성 금속 표지법이다[9]. Al^{3+}는 triazacyclononanes와 같은 킬레이터와도 단독적으로 착화합물을 형성할 수 있고[9], F^-와의 결합 해리 에너지가 B, Si 등과 같은 금속 및 준금속 원소들의 결합 해리 에너지 보다 높아 더 안정적인 복합체 형성이 가능하다[10]. 이러한 연구 결과를 통해 [^{18}F]AlF^{2+} 착물은 비교적 긴 반감기를 가지는 $^{18}F^-$과 펩타이드, 단백질 등 생체분자에 표지를 가능하게 하는 금속 킬레이터와의 안정적인 결합이 가능한 우수한 표지법임을 입증하였다.

3. Radiochemistry of Aluminium–^{18}F

[^{18}F]AlF는 금속 착화 반응이므로 금속 제거 조건에서의 표지가 중요하다. 사이클로트론에서 생산된 $^{18}F^-$은 반드시 음이온 교환 수지 고체상 추출 카트리지를 통해 금속 및 무기 불순물을 제거하는 사전 정제 단계가 요구된다. 정제된 $^{18}F^-$은 99.999%의 초고순도 $AlCl_3$와 함께 pH 4-5정도의 약산성 수용액조건에서 [^{18}F]AlF^{2+}를 형성한다. 이때 약산성 수용액조건은 가장 중요한 핵심 중 하나로, pH가 4-5 보다 더 높은 환경에서는 금속이 수산화물 복합체를 형성하여 침전되고 pH 4 미만인 조건에서는 [^{18}F]HF가 형성되기 때문에 [^{18}F]AlF^{2+} 복합체 형성은 반드시 pH 4-5 조건이 필수적이다[11]. 성공적으로 [^{18}F]AlF^{2+}가 형성되었다면, 이후 물질에 따라 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)

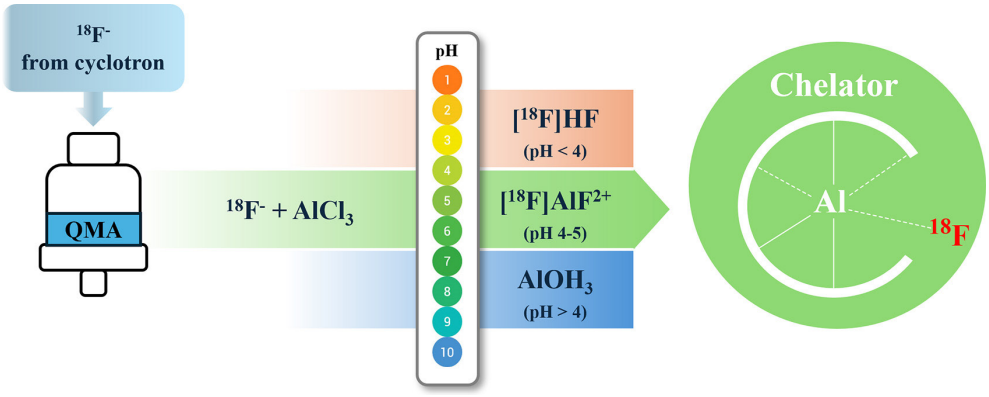

Fig. 1. The formation process of [^{18}F]AlF^{2+} depending on pH levels and chelation.

및 1,4,7-triazacyclononane, 1-glutaric acid-4,7-acetic acid (NODAGA) 등의 적합한 킬레이터와 결합하여 표지화합물을 생성한다(Fig. 1).

비록 [^{18}F]AlF 금속 착화 표지법은 pH 및 금속 불순물 관리에 주의가 필요한 세심한 표지 조건이 요구되지만, 이는 무수·고온·다단계 표지법을 요구하는 ^{18}F-carbon에 비해 재현성이 높고, 비교적 간단한 합성방법으로 더 쉬운 대안으로서 충분한 장점을 보여준다.

4. [^{18}F]AlF labeling: overcoming the limitations of ^{18}F−carbon strategies

^{18}F-carbon 기반 방사성의약품들은 우수한 임상적 효능을 보이지만, 대량생산 측면에서 활용하기엔 방법적인 면에서 한계점을 나타내는 경우가 많다. 이를 극복하기 위해 최근 [^{18}F]AlF를 도입한 방사성의약품들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

대다수의 상피 종양에서 과발현되는 섬유아세포 활성화 단백질(fibroblast activation protein, FAP)을 표적으로 하는 항체, 펩타이드, 저분자 물질들의 개발이 활발히 진행되고 있는 가운데, FAPI-04 구조를 기반으로 한 다양한 연구들이 보고되고 있다. 그 중 [^{18}F]FGlc-FAPI는 임상에서 가장 많이 사용중인 FAPI-04의 골격구조에 ^{18}F을 표지한 물질로, 전체 3단계의 합성 단계를 가지며, 최대 90-110분의 합성 시간이 소요된다(Fig. 2A). 이후 high-performance liquid chromatography (HPLC)로 분리하였으며, 분취한 화합물은 C18 solid phase extraction (SPE) cartridge를 통해 최종 정제를 진행하였다. 이때 최종 표지화합물은 비교적 낮은 수율(RCY 6-15%)을 보였다[12]. 이와 같이 ^{18}F-carbon 친핵성 치환법은 임상에서 사용되기 위해 자동화 합성 장치에 적용되고 있지만, 낮은 표지수율로 인해 현재 상용화 단계에서 한계를 가지고 있다. 반면, 동일 구조인 FAPI-04에 [^{18}F]AlF가 표지된 [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI는 총 1단계의 표지 단계를 가진다(Fig. 2B). 이는 고온 건조 단계 없이 수용액 조건에서 15분 내에 합성이 종료되며, 이후 분리 및 정제는 C18 SPE cartridge를 통해 진행되었다. 이때 최종 표지화합물은 기존의 표지법에 비해 빠른 시간 내에 표지가 가능하고 높은 표지수율(RCY 85%)을 확보할 수 있었다[13].

더불어 [^{18}F]FGlc-FAPI와 [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI의 종양 섭취 효능에 대해 평가하기 위해 인간 유래 FAP 발현 세포주인 U87MG를 이종이식한 마우스 모델에서 종양 섭취값을 확인하였다. [^{18}F]FGlc-FAPI는 7 %ID/g[12], [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI는 35.29±1.00 %ID/g[13]의 섭취로, [^{18}F]AlF를 표지한 화합물이 상대적으로 높은 종양 표적능을 나타내었다. 이는 [^{18}F]AlF를 이용한 표지법이 기존 ^{18}F 표지법보다 높은 RCY를 확보할 수 있을 뿐만 아니라 생물학적 특성 또한 향상시킬 수 있는 가능성을 제시하였다.

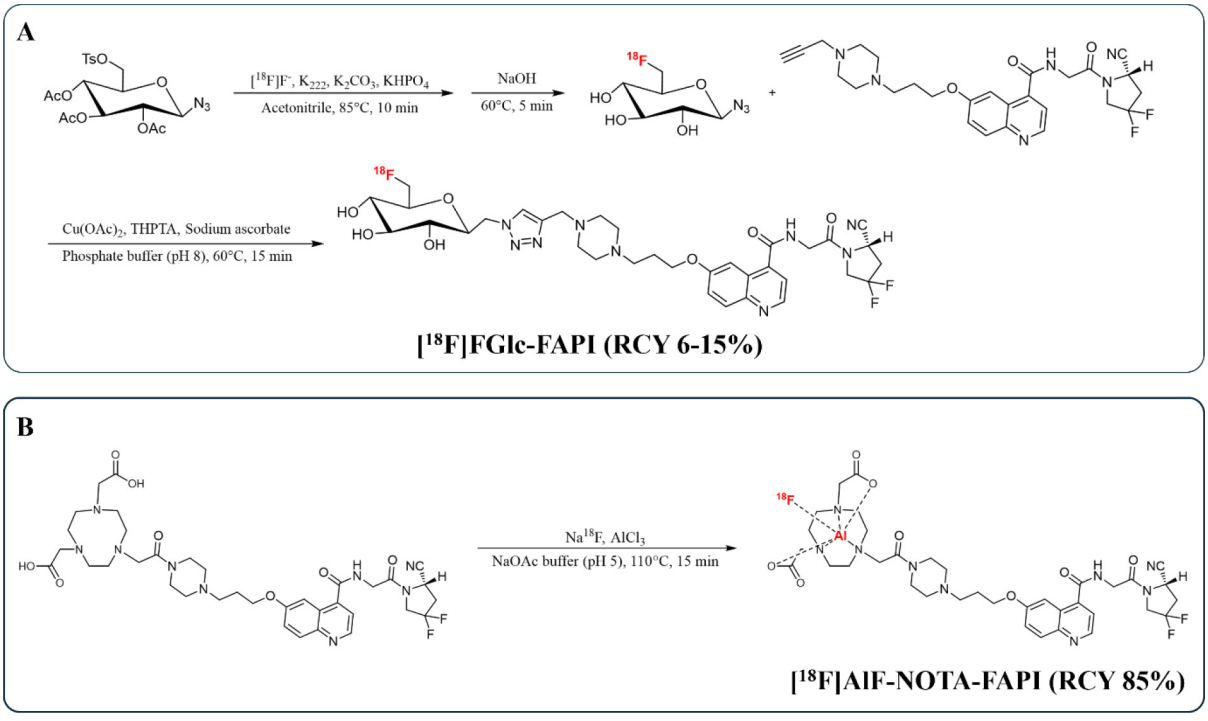

Fig. 2. Comparison of the synthesis schemes for [^{18}F]FGlc-FAPI and [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI. (A) The synthesis scheme of [^{18}F]FGlc-FAPI (RCY 6-15%) *via* multi-step. (B) The synthesis scheme of [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI (RCY 85%).

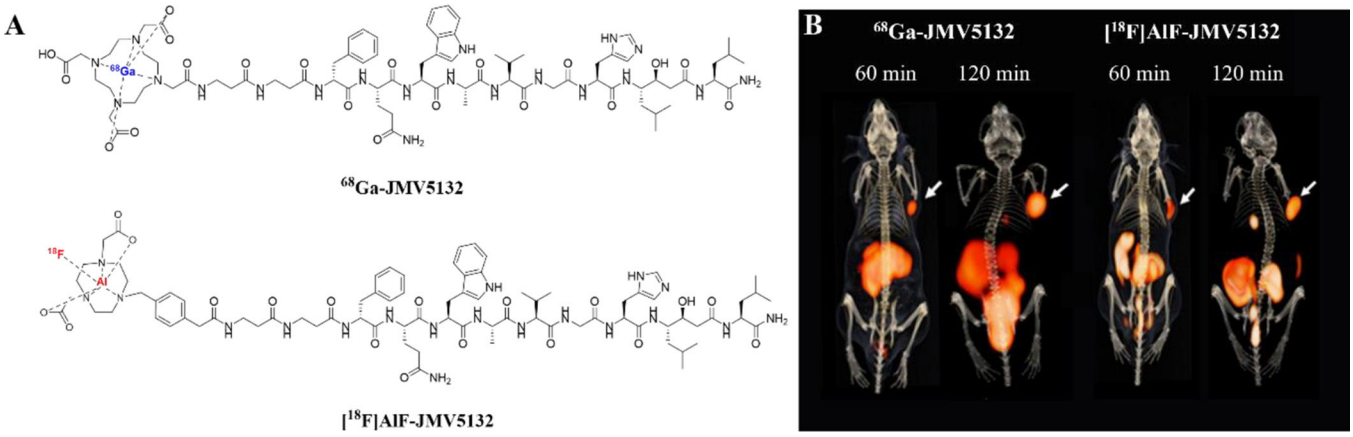

Fig. 3. Comparison of radiopharmaceuticals using different radioisotopes (^{68}Ga and [^{18}F]AlF) for tumor uptake in PET/CT images. (A) Structure of ^{68}Ga-JMV5132 and [^{18}F]AlF-JMV5132. (B) PET/CT images of ^{68}Ga-JMV5132 and [^{18}F]AlF-JMV5132 at 60 and 120 min in a PC-3 tumor model (white arrow). *J Nucl Med.* 2014;55(12):2050-56. © SNMMI.

5. Comparative PET/CT imaging evaluation of [^{18}F]AlF and ^{68}Ga

현재 임상에서 사용되고 있는 ^{68}Ga 방사성의약품들은 제조 공정 중 합성 장치나 quality control에서 문제가 발생할 경우, 68분의 짧은 반감기로 인해 공급에 지연이 발생할 수 있다[14]. 이러한 한계를 극복하기 위해서 긴 반감기를 가지는 방사성동위원소가 요구되며 그 중에서도 [^{18}F]AlF를 활용한 연구가 주목받고 있다.

NODA-MPAA-β-Ala-β-Ala-(H-*D*-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH_2) (JMV5132)는 인간 전립선암에서 과발현되는 gastrin-releasing peptide receptor (GRPR)를 표적으로 하는 길항제 접합체로, 방사성 금속을 표지하여 GRPR를 과발현하는 병변에 대한 PET 영상을 확보하는 데에 주로 사용되고 있다. Figure 3은 [^{18}F]AlF와 ^{68}Ga으로 각각 표지한 JMV5132를 인간 전립선암 세포주인 PC-3 종양 누드 마우스에 정맥 주사 후 1시간 및 2시간 시점에서 획득한 PET/CT 영상이다. [^{18}F]AlF-JMV5132와 ^{68}Ga-JMV5132 모두 신장 배설과 담낭 및 장에서 부분적인 간담도 배설이 관찰되었으며, 이는 두 물질의 체내 약물 동태가 유사함을 나타낸다. 종양 섭취의 경우 주사 1시간 후 [^{18}F]AlF-JMV5132는 4.96±1.20 %ID/g, ^{68}Ga-JMV5132는 4.73±0.68 %ID/g이었으며, 2시간 후에는 각각 5.30±0.98 %ID/g, 5.24±0.29 %ID/g으로 유사한 표적능을 나타내었다.

종양 섭취에서 두 물질이 유사한 결과를 가짐에도 불구하고 PET/CT 영상에서는 [^{18}F]AlF-JMV5132가 ^{68}Ga-JMV5132보다 좀 더 우수한 영상 해상도를 보이는데, 이는 두 방사성동위원소에서 방출되는 양전자의 비정 차이로 인해 발생하는 것이다. 즉, ^{18}F은 ^{68}Ga에 비해 더 낮은 양전자 에너지를 방출하여 짧은 양전자 비정을 가지기 때문에 PET/CT 영상의 흐려짐 효과가 낮아지고 공간 해상도가 향상된다[15]. 따라서 두 방사성의약품 모두 생체분포에서 유사한 약물 동태를 보이지만, [^{18}F]AlF-JMV5132가 종양 섭취 및 PET/CT 영상 측면에서 유의하게 상대적으로 높은 양상을 나타내었다. 이러한 결과를 통해 [^{18}F]AlF를 도입한 표지 전략이 ^{68}Ga의 짧은 반감기에 대한 제약을 극복할 수 있는 새로운 대안이 될 수 있는 가능성임을 제시한다.

6. Advantages of [^{18}F]AlF radiolabeled agents in clinical study

현재 [^{18}F]AlF 표지법은 공정 편의성과 공급성에서 비교적 우호적인 평가를 받는 것으로 보고되고 있다. 나아가 [^{18}F]AlF가 표지된 방사성의약품은 전립선암, 신경내분비종양 외 여러 고형암[20,21]에서 높은 영상 선명도를 제공하여 임상시험으로의 진입이 확대되는 양상을 보이고 있다[16]. 본 단락에서는 [^{18}F]AlF가 표지된 방사성의약품들의 생체분포와 PET/CT 영상을 중심으로 종양 섭취 및 안전성, 그리고 고해상도 영상 획득 가능성을 평가하고자 한다.

먼저, 전립선암을 표적으로 하는 [^{18}F]AlF-PSMA-Q에 대한 임상시험에서의 종양 섭취와 tumor-to-background ratio (TBR) 결과를 기반으로 PET/CT 검사에서의 고해상도 영상 획득 가능성을 논의하였다. 본 임상시험은 8명의 건강인과 20명의 전립선암 환자를 대상으로 진행되었으며, 각 대상자에게 평균 230±20 MBq의 [^{18}F]AlF-PSMA-Q를 정맥 주사한 후 1시간 시점에서 PET/CT 영상을 획득하였다. 주입 1시간 후 종양 섭취는 SUV_{max} 19.71±16.52 %ID/g으로 나타났으며, TBR은 최대 44.77에 도달하는 것으로 관찰되었다[16]. [^{18}F]AlF-PSMA-Q의 종양 섭취를 전립선암 진단용 대표 방사성의약품인 ^{68}Ga-PSMA-11과 비교하였을 때, ^{68}Ga-PSMA-11 주입 1시간 후 종양 섭취 값은 SUV_{max} 12.5 %ID/g [17], TBR은 12.9 [18]로 나타났다. 이를 통해 [^{18}F]

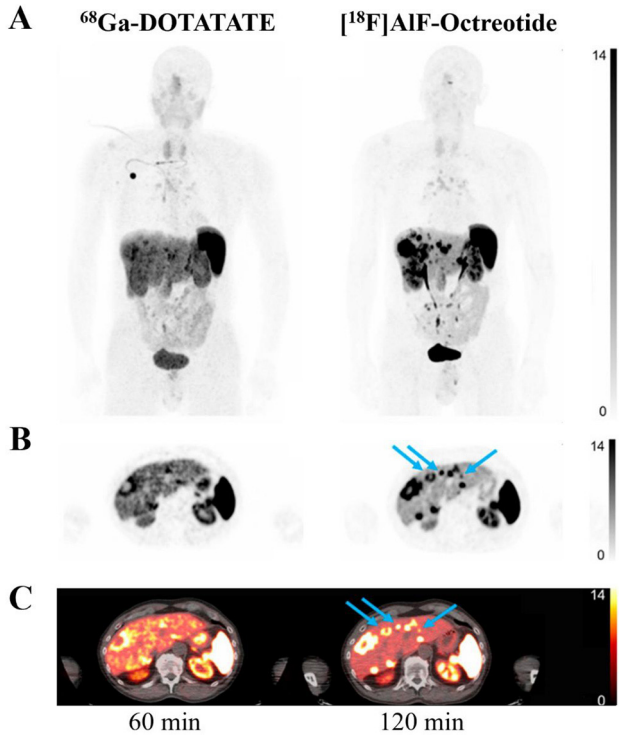

Fig. 4. ^{68}Ga-DOTATATE and [^{18}F]AlF-Octreotide PET/CT images of a patient with pancreatic neuroendocrine tumor and metastases to liver, lymph nodes, and peritoneum (blue arrow). (A) Whole-body maximum-intensity projection PET images of ^{68}Ga-DOTATATE and [^{18}F]AlF-Octreotide. (B) Transverse plane PET images of ^{68}Ga-DOTATATE and [^{18}F]AlF-Octreotide. (C) Transverse plane PET/CT fusion images of ^{68}Ga-DOTATATE and [^{18}F]AlF-Octreotide. *J Nucl Med.* 2014;55(12):2050-56. © SNMMI.

AlF-PSMA-Q는 ^{68}Ga-PSMA-11에 비해 상대적으로 높은 종양 섭취와 영상 대비를 보여, 고해상도 영상 획득 가능성을 나타내었다. 더 나아가 원발성 병변 뿐만 아니라 림프절 전이에서도 높은 종양 섭취가 관찰되어, ^{68}Ga의 미세 전이 병변 탐지 한계를 보완할 수 있는 가능성이 시사되었다. 또한 건강한 성인을 대상으로 본 방사성의약품의 안정성 평가를 진행한 결과, 평균 유효선량이 0.016 mSv/MBq로 방사선량 섭취가 비교적 낮게 산출되었고, 임상시험 중 이상반응이 보고되지 않은 것을 통해 [^{18}F]AlF-PSMA-Q의 생체 내 안전성은 대체로 양호한 것으로 시사된다[16].

다음으로, somatostatin receptor 2 (SSTR2)를 표적으로 하는 신경내분비종양 진단용 방사성의약품 중 하나인 [^{18}F]AlF-Octreotide와 ^{68}Ga-DOTATATE를 대상으로, 각각 환자에게 정맥 주사한 후 획득한 PET/CT 영상을 통해 고해상도 영상 획득 및 환자들의 질병 단계 판별 가능성을 평가하였다. Fig. 4에서 나타내는 영상 획득 시점은 [^{18}F]AlF-Octreotide는 정맥 주사 2시간 후, ^{68}Ga-DOTATATE는 30분 후이며, 환자에서의 종양 섭취를 평가하기 위해 평균 SUV_{max}를 비교하였다. 원발성 종양 병변에서의 섭취 SUV_{max} 값은 [^{18}F]AlF-Octreotide의 경우 20 %ID/g, ^{68}Ga-DOTATATE는 22.4 %ID/g으로 [^{18}F]AlF-Octreotide가 상대적으로 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다 (p=0.067). 그러나 간, 뼈, 림프절 전이 병변에서는 [^{18}F]AlF-Octreotide의 SUV_{max} 가 상대적으로 높음을 보였다. 이외 종양 병변을 제외한 정상장기인 간, 뼈 및 근육에서 [^{18}F]AlF-Octreotide는 각각 4.2±1.7 %ID/g, 0.7±0.2 %ID/g, 0.4±0.1 %ID/g이었으며, ^{68}Ga-DOTATATE는 6.3±0.2 %ID/g, 1.2±0.5 %ID/g, 0.6±0.2 %ID/g을 보인다. 따라서 [^{18}F]AlF-Octreotide의 정상장기 내 비특이적 섭취가 상대적으로 낮게 관찰되었고, 이를 반영하여 TBR을 산출한 결과 [^{18}F]AlF-Octreotide는 31.7, ^{68}Ga-DOTATATE는 25.1로 [^{18}F]AlF-Octreotide가 상대적으로 높은 고대비 영상 획득이 가능할 것으로 예측된다. 더불어 종양 병변 검출률이 91.1%로, ^{68}Ga-DOTATATE에서는 검출되지 않은 추가 전이 병변을 관찰할 수 있음을 확인하였다[19].

결론적으로, [^{18}F]AlF 기반 방사성의약품들은 ^{68}Ga 방사성의약품들과 비교하였을 때, 상대적으로 높은 영상 해상도 가지는 것으로 보고되었으며, 이를 통해 [^{18}F]AlF를 이용한 표지법은 임상 적용에서 또 다른 하나의 대안이 될 가능성을 시사한다.

7. Conclusion

본 종설에서는 대표적 양전자 방출 방사성동위원소인 ^{18}F과 ^{68}Ga의 물리적 한계를 극복할 수 있는 [^{18}F]AlF의 표지법 및 유용성을 기술하였다. 또한 [^{18}F]AlF 표지 방사성의약품들이 전립선암, 신경내분비종양, 고형암 등 다양한 종양에서의 높은 섭취와 생체 안전성을 나타내는 것을 확인하였다. 그러나 향후 임상 진입을 위해서는 자동화 합성 시스템을 이용한 대량생산 체제 확립이 필수적이다. 하지만 이는 표지 과정에서 발생하는 불순물 및 pH 변화 등의 공정 변수 규격화가 전제되어야 한다. 이와 더불어 본 종설에서 제시한 방사성의약품들이 아닌 다른 방사성의약품에 [^{18}F]AlF를 표지하여 이의 생물학적 특징이 유지 또는 개선될 수 있음을 확인하는 추가적인 연구도 필요하다. 이러한 점들을 보완한다면 [^{18}F]AlF 표지기술은 기존 진단용 방사성동위원소 ^{18}F과 ^{68}Ga의 한계를 극복할 수 있는 새로운 대안이 될 수 있을 것이다.

Acknowledgments

This research was financially supported by the Ministry of Trade, Industry and Energy (MOTIE) and Korea Institute for Advancement of Technology (KIAT) through the material part equipment performance evaluation program (RS-2025-00564947), by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MIST) (RS-2024-00351929) and by Korea Drug Development Fund

funded by Ministry of Science and ICT, Ministry of Trade, Industry, and Energy, and Ministry of Health and Welfare (2710092423, RS-2025-25454797).

References

1. Jacobson O and Chen X. 2010. PET designated ^{18}F production and chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* **10**(11):1048-1059. https://doi.org/10.2174/156802610791384298.
2. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ and European Association of Nuclear Medicine. 2015. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**(2):328-354. https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x.
3. Jacobson O, Kiesewetter DO and Chen X. 2015. ^{18}F radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes. *Bioconjug. Chem.* **26**(1):1-18. https://doi.org/10.1021/bc500475e.
4. Tshibangu T, Cawthorne C, Serdons K, Pauwels E, Gsell W, Bormans G, Deroose CM and Cleeren F. 2020. Automated GMP compliant production of [^{18}F]AlF-NOTA-octreotide. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **5**(1):4. https://doi.org/10.1186/s41181-019-0084-1.
5. Brandt M, Cardinale J, Aulsebrook ML, Gasser G and Mindt TL. 2018. An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals. *J. Nucl. Med.* **59**(10):1500-1506. https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190801.
6. McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H, D'Souza CA, Rossi EA, Laverman P, Chang CH, Boerman OC and Goldenberg DM. 2009. A novel method of ^{18}F radiolabeling for PET. *J. Nucl. Med.* **50**(6):991-998. https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060418.
7. McBride WJ, Sharkey RM and Goldenberg DM. 2013. Radiofluorination using aluminum-fluoride ([^{18}F]AlF). *EJNMMI Res.* **3**(1):36. https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-36.
8. Bernard-Gauthier V, Lepage ML, Waengler B, Bailey JJ, Liang SH, Perrin DM, Vasdev N and Schirrmacher R. 2018. Recent Advances in ^{18}F Radiochemistry: A Focus on [^{18}F]B-F, [^{18}F]Si-F, [^{18}F]Al-F, and [^{18}F]C-F Radiofluorination via Spirocyclic Iodonium Ylides. *J. Nucl. Med.* **59**(4):568-572. https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197095.
9. Schmitt S and Moreau E. 2023. Radiochemistry with {[^{18}F]AlF}$^{2+}$: Current status and optimization perspectives for efficient radiofluorination by complexation. *Coordin. Chem. Rev.* **480**. https://doi.org/ARTN 21502810.1016/j.ccr.2023.215028.
10. Bartholoma MD, Vortherms AR, Hillier S, Joyal J, Babich J, Doyle RP and Zubieta J. 2011. Synthesis, cytotoxicity and cellular uptake studies of N_3 functionalized $Re(CO)_3$ thymidine complexes. *Dalton Trans.* **40**(23):6216-6225. https://doi.org/10.1039/c0dt01452d.
11. Archibald SJ and Allott L. 2021. The aluminium-[^{18}F]fluoride revolution: simple radiochemistry with a big impact for radiolabelled biomolecules. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **6**(1):30. https://doi.org/10.1186/s41181-021-00141-0.
12. Toms J, Kogler J, Maschauer S, Daniel C, Schmidkonz C, Kuwert T and Prante O. 2020. Targeting Fibroblast Activation Protein: Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of an ^{18}F-Labeled FAP Inhibitor. *J. Nucl. Med.* **61**(12):1806-1813. https://doi.org/10.2967/jnumed.120.242958.
13. Wang S, Zhou X, Xu X, Ding J, Liu S, Hou X, Li N, Zhu H and Yang Z. 2021. Clinical translational evaluation of [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI for fibroblast activation protein-targeted tumour imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **48**(13):4259-4271. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05470-5.
14. Velikyan I. 2015. ^{68}Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules* **20**(7):12913-12943. https://doi.org/10.3390/molecules200712913.
15. Chatalic KL, Franssen GM, van Weerden WM, McBride WJ, Laverman P, de Blois E, Hajjaj B, Brunel L, Goldenberg DM, Fehrentz JA, Martinez J, Boerman OC and de Jong M. 2014. Preclinical comparison of [^{18}F]AlF- and ^{68}Ga-labeled gastrin-releasing peptide receptor antagonists for PET imaging of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* **55**(12):2050-2056. https://doi.org/10.2967/jnumed.114.141143.
16. Wu Y, Zhang X, Zhou H, Xu B, Tian J, Sun S and Zhang J. 2022. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human study of [^{18}F]AlF-PSMA-Q for prostate cancer imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **49**(8):2774-2785. https://doi.org/10.1007/s00259-022-05775-z.
17. Moradi F, Duan H, Song H, Davidzon GA, Chung BI, Thong AEC, Loening AM, Ghanouni P, Sonn G and Iagaru A. 2022. ^{68}Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Newly Diagnosed Intermediate- or High-Risk Prostate Adenocarcinoma: PET Findings Correlate with Outcomes After Definitive Treatment. *J. Nucl. Med.* **63**(12):1822-1828. https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263897.
18. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, Nanabala R, Anees KM, Jayaprakash PG, Madhavan J and Nair S. 2017. Diagnostic Value of ^{68}Ga PSMA-11 PET/CT Imaging of Brain Tumors-Preliminary Analysis. *Clin. Nucl. Med.* **42**(1):e41-e48. https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001451.
19. Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T, Koole M, Serdons K, Boeckxstaens L, Dekervel J, Vandamme T, Lybaert W, den Broeck BV, Laenen A, Clement PM, Geboes K, Cutsem EV, Stroobants S, Verslype C, Bormans G and Deroose CM. 2023. [^{18}F]AlF-NOTA-Octreotide Outperforms ^{68}Ga-DOTATATE/NOC PET in Neuroendocrine Tumor Patients: Results from a Prospective, Multicenter Study. *J. Nucl. Med.* **64**(4):632-638. https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264563.
20. Wei Y, Cheng K, Fu Z, Zheng J, Mu Z, Zhao C, Liu X, Wang S, Yu J and Yuan S. 2022. [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI-04 PET/CT uptake in metastatic lesions on PET/CT imaging might distinguish different pathological types of lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **49**(5):1671-1681. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05638-z.
21. Hu K, Li J, Wang L, Huang Y, Li L, Ye S, Han Y, Huang S, Wu H, Su J and Tang G. 2022. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [^{18}F]AlF-labeled FAPI-tracer for PET imaging of cancer associated fibroblasts. *Acta Pharm. Sin. B* **12**(2):867-875. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.032.