

우수방사성의약품 생산시설 개발

신병철[†] · 정원명 · 박상현 · 이규일 · 박경배 · 박진호

한국원자력연구소 동위원소이용연구부
(2002년 5월 25일 접수 · 2003년 6월 10일 승인)

Development of Good Manufacturing facility for Radiopharmaceuticals

Byung-Chul Shin[†], Won-Myung Choung, San-Hyun Park, Kyu-Il Lee, Kyung-Bae Park and Jin-Ho Park

Division of Radioisotope Production & Application, Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon 305-600, Korea

(Received May 25, 2002 · Accepted June 10, 2003)

ABSTRACT—Manufacturing facilities of the pharmaceuticals must meet certain level of the cleanness required so that foreign substances such as dust, moisture, heat, microorganism, or virus do not contaminate the product. In case of radiopharmaceuticals for medical treatment and diagnosis, not only should the operators and environment be protected from radiation but also need to be isolated from the foreign contaminant. Therefore, manufacturing facilities for radiopharmaceuticals must satisfy the design standards of both hot cell and clean room which are specified by GMP. However, standards of maintaining negative pressure for preventing spread of radioactive contaminant in isolated facilities conflict with the standards of maintaining positive pressure for keeping cleanness. To solve this problem, air pressure of hot cell was designed lower than in the adjacent area to meet standards of the radiation safety. To keep higher cleanness in certain part of the hot cell for filling, minimal relative positive pressure allows. In order to effectively maintain the cleanness that is required for production of Tc-99m generator, which takes 70% of whole demand of radiopharmaceuticals, the rooms placed in each side of production room are used as a buffer area and three lead hot cells are installed in production room. In this research, we established the appropriate engineered design concept for Tc-99m generator manufacturing facility, which satisfies both GMP cleanness standard for preventing particles, bacteria, other contaminants and the regulations of radiation safety for supervising and controlling the amount of radiation exposure and exhausted radioactivity. And the concept of multi-barrier buffer zones is introduced to apply negative air pressure for hot cell with first priority and to continue relative positive air pressure for clean room.

Key words—Tc-99m generator, Hot cell, Multi-barrier, Buffer zone, Radiopharmaceuticals

방사성의약품은 진단이나 치료의 목적으로 사용되는 방사성동위원소와 짝을 이루어 쓰는 비방사성 반응키트로 구성되어 있다. 현재 세계적으로 가장 많이 쓰는 방사성의약품은 진단제인 Tc-99m으로 전체시장의 70%를 차지하고 있다. 방사성의약품을 제조하기 위해서는 작업자 보호를 위한 방사선 안전관리와 의약품 생산에 요구되는 청정도 수준을 동시에 만족하는 시설 및 장비의 확보가 필요하다. 현재는 선진국에서만 GMP(Good Manufacturing Practice) 시설에서 생산된 방사성의약품을 사용하고 있으나 중국, 러시아를 비롯한 대부분의 개발도상국에서 2006년 적용을 목표로 장비 및 시설 보완이 이루어지고 있다.

의약품 제제의 취급에 있어서 제조시설의 청정도는 의약품의 종류에 따라 일반적으로 4가지의 등급으로 구분하고, 제조공정이 최종 단계에서만 멸균공정을 채택하는지 또는

공정 중 일부 또는 전공정을 무균 상태로 유지하는지에 따라 2개의 categories로 구분하여 관리하도록 하고 있는 WHO expert committee의 guide line을 세계 각국이 준용하고 있다.¹⁾ Bio Clean Room의 규격은 미항공우주국(NASA) 규격 NHB 5340.2를 사용하며, Table I에 표기된 내용과 같다. 여기서 청정도 등급은 1 ft³에 포함된 0.5 μm 이상의 입자수를 나타내며 1 ft³에 10,000개 이하면 Class 10,000이라고 한다.²⁻⁵⁾

방사성의약품은 대부분 반감기가 짧고 감마선을 방출하는 것이 많으므로 취급 시 작업자에 대한 방사선 피폭을 방지하기 위하여 납벽돌이 설치된 후드나 핫셀이 사용되고 있다. 따라서, 방사성의약품의 생산시설은 방사선으로부터 작업자 및 주변 환경을 보호하기 위한 방사선 안전관리 개념과 의약품 제조시설을 외부의 오염 물질로부터 격리하는 청정도 개념을 모두 만족시켜야 하나 두 시설에서 요구되는 개념이 상충되고 있다.

본 연구에서는 국내 최초로 GMP 요건을 만족하는 방사

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)868-8414, E-mail : bcshin@kaeri.re.kr

Table I—Classification of Clean Room According to Clean Grade

Clean class	Maximum number of particles equal to above 0.5 μm	Maximum number of particles equal to above 5.0 μm	Maximum number of microorganism
A	100 / ft ³	0 / ft ³	0 / ft ³
B	100 / ft ³	0 / ft ³	1 / ft ³
C	10,000 / ft ³	60 / ft ³	3 / ft ³
D	100,000 / ft ³	600 / ft ³	14 / ft ³

성의약품 제조시설을 확보하기 위하여 방사선 차폐 기술요건과 clean room 기술요건을 동시에 만족하는 시설의 설계요건을 정립하였으며, 이를 기준으로 다수요 방사성의약품인 Tc-99m generator의 생산시설을 설치하고자 하였다.

연구 내용

방사성의약품 제조시설 기준요건

방사선 차폐시설 기준요건- 방사선 차폐시설은 작업 종사자 또는 주변 환경을 방사선원의 노출로부터 보호하기 위하여 방사선원을 차폐하여 방사성 물질을 안전하게 취급할 수 있도록 준비된 시설을 의미하며, 방사선 차폐시설의 기본 개념은 다음의 기본 원칙들을 토대로 하여 설계하였다.⁵⁾

- 작업자 또는 출입자의 방사선 피폭선량이 법으로 규정된 규제기준 이하로 안전하게 유지되도록 취급하는 방사성 물질로부터 직접 또는 산란되어 방출되는 방사선에 대해 충분한 차폐능을 갖는 물질로 차폐되도록 한다.
- 취급되는 방사성 물질은 방사성 물질의 특성에 따라 단일 또는 다중으로 격리된 차폐공간(차폐셀) 내에서 취급되도록 한다.
- 격리된 차폐공간 내에서 취급되는 방사성 물질이 주변 및 외부로 누출되지 않도록 설비를 갖춘다.
- 차폐셀 내부는 부압으로 유지되도록 한다.
- 차폐시설 내 공기흐름은 방사능이 낮은 지역으로부터 높은 지역으로 흐르도록 한다.
- 차폐셀 내부로부터 배기되는 공기는 방사성 물질이 제거되도록 처리하고 방사능을 확인한 후에 대기로 방출되도록 한다.
- 차폐셀로부터 배기되는 공기는 순환하여 사용하지 않는 것을 원칙으로 한다.

일반적으로 방사성 물질을 취급하는 시설은 4개의 지역으로 구분되며, 각 구역별로 허용 방사선량, 공기오염도를 구분하여 설계하고, 관리하도록 하고 있다. 작업자들이 상주하는 정상운전구역(7,000 zone)에서의 방사선량은 0.01 mSv/hr, 작업구역(8,000 zone)에서는 0.15 mSv/hr 이하로 유지되는 것을 기준으로 차폐설계가 수행된다.^{6,7)}

통상적으로 차폐셀의 환기설비 기준은 오염의 누적 방지를 위하여 완전배기 방식으로 하고, 환기회수는 20회/시간, 차압은 -15~-25 mmAq를 기준으로 하며, 배기되는 공기는 2층의 HEPA filter를 거치도록 설계된다.

의약품 제조시설 기준요건- 의약품은 질병의 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방의 목적으로 인체에 투여하는 것으로 사람의 생명과 건강에 직접적으로 영향을 미치게 되므로 그 특성에 있어서 안전성과 유효성이 확보되고 보장되도록 제조하여 공급되어야 한다. 따라서 제조에 관한 모든 과정을 조직적이고, 체계적으로 관리함으로써 품질을 보증할 수 있는 기준(GMP)이 마련되었고 여기에는 제조시설의 기준도 포함되어 있다. 의약품 제조시설의 기본 개념은 다음의 기본 원칙들을 토대로 하여 설계되어야 한다.⁸⁾

- 제조되는 의약품들이 먼지, 습기, 열, 미세 유기물, virus 등의 주변 외부 물질로부터 오염되지 않도록 격리되어야 한다.
- 제조공간의 격리 및 외부 오염물질로부터의 차단을 위하여 제조시설 내부는 주변보다 높은 압력을 유지하는 것이 바람직하다.
- 제조시설 내부는 일정 수준 이상의 청정도 및 멸균 상태로 항상 유지되어야 하므로 제조시설로 공급되는 급기는 공기정화 장치를 거친 청정한 공기만이 공급되도록 한다.
- 제조시설 내 공기의 흐름은 원칙적으로 가장 청정도가 높은 지역으로부터 점차 낮은 지역으로 흐르도록 한다.
- 높은 청정도 유지를 위하여 배기되는 공기의 정화 후 순환 사용을 권장한다.
- 제조시설 내에는 작업자의 출입으로 인한 오염을 방지하기 위하여 작업자의 출입이 가능한 최소화되도록 제조 시설의 구조를 갖춘다.

방사성의약품 제조시설 기준요건- 방사성의약품의 경우에는 앞에서 기술된 방사선 차폐시설의 방사선으로부터 작업자 및 주변 환경을 보호하기 위한 차폐 개념과 의약품 제조시설의 제조되는 의약품의 안전성과 안정성 확보를 위해 외부의 오염 물질로부터 격리하는 청정도 개념을 모두 만족시켜야 하나 두 시설에서 요구되는 개념이 상충되고 있다. 특

히 공기흐름 계통에서 방사성물질 취급시설은 배기되는 공기를 정화하는 개념이고 의약품 제조시설의 경우는 일부 예외적인 경우(bacteria, viruses 취급시설 등)가 있기는 하나 주로 내부로 공급되는 공기를 정화하여 공급하는 개념이다. 따라서 방사성의약품의 경우는 방사선 차폐를 위한 요구조건과 의약품 생산시설의 청정도 기준이 상충되는 경우 공학적 설계에 의해 수용이 가능한 개념을 적용하여 다음의 기본 원칙들을 토대로 설계되고 설치되는 것이 바람직하다.

- GMP 시설 기준에서 요구하는 청정도 유지, 적정 온도 및 습도 유지, 오염시 제염 용이, 세균, 박테리아 또는 오염물질의 증식 및 축적의 방지 등 대부분은 GMP 기준을 따른다.
- 작업자 또는 출입자의 방사선 피폭선량이 법으로 규정된 규제기준 이하로 안전하게 유지되도록 차폐한다.
- 차폐셀 내부로부터 배기되는 공기는 방사능을 확인한 후에 대기로 방출되도록 한다.
- 제조실 내부의 압력 유지와 관련하여 차폐셀의 음압 요구조건과 의약품 제조시설의 양압 요구 조건의 상충은 다중 barrier 개념에 의한 완충 zone을 설정하거나 상대적인 압력차를 유지하는 방법을 공학적 설계 개념으로 조정하여 양쪽 요구조건의 기본 개념이 수용되도록 적용한다.

방사성의약품 제조시설 설계

방사성의약품 수요 대부분을 차지하는 Tc-99m generator의 국내 수요를 충족하기 위한 제조시설을 한국원자력연구

소 동위원소 생산시설 내에 확보하기 위하여 본 연구를 수행하였으며, 국내에서는 처음으로 방사성의약품 제조시설에 GMP에서 요구하는 시설기준에 부합한 설계기준을 적용하였다. 특히, Tc-99m의 경우 주사제로 사용되므로 이에 준하는 청정도 조건이 유지되도록 설계하였다.

Tc-99m 제조공정 개념 설정-현재까지 국내에서 연구된 Tc-99m 제조공정개발⁹⁾을 기준으로 건식타입을 대상으로 부품 및 시약 준비공정, Mo-99 용액 전처리 및 충전공정, generator 조립 및 포장공정으로 구분하고 각 작업구역의 기준 청정도를 Figure 1에 표기된 내용과 같이 설정하였다.

제조시설 배치 및 이동경로-제조시설의 배치는 각 실의 기능 및 특성상 요구되는 청정도를 효과적으로 유지, 관리하기 위한 기술적인 내용을 고려하여 Figure 2에 표기된 내용과 같이 전체 지역을 5개 실로 분리하였으며, 가장 중요한 제조 및 품질관리실(B)을 중심으로 양쪽에 다른 실들을 배치하여 완충 지역으로 활용함으로써 제조 및 품질관리실(B)에서 요구되는 청정도가 효과적으로 유지될 수 있도록 하였다. 제조 및 품질관리실(B)은 실제 방사성의약품의 제조를 수행하는 지역으로서 4개의 납 차폐셀을 설치하며, 이 중 3개가 Tc-99m 제조를 위해 활용되도록 하였다.

그리고 제조시설 내 사람과 물건의 이동경로는 작업자, 방사성 물질, 멸균을 요하는 부품, 멸균을 요하지 않는 시약 및 부품으로 구분하여 설정함으로써 제조공정을 효과적으로 운영할 수 있도록 고려하였다.

설비 청정도 및 압력 조건-방사능 구역에서는 항상 대기압 보다 낮은 압력을 유지하여 오염도가 높은 지역으로부터

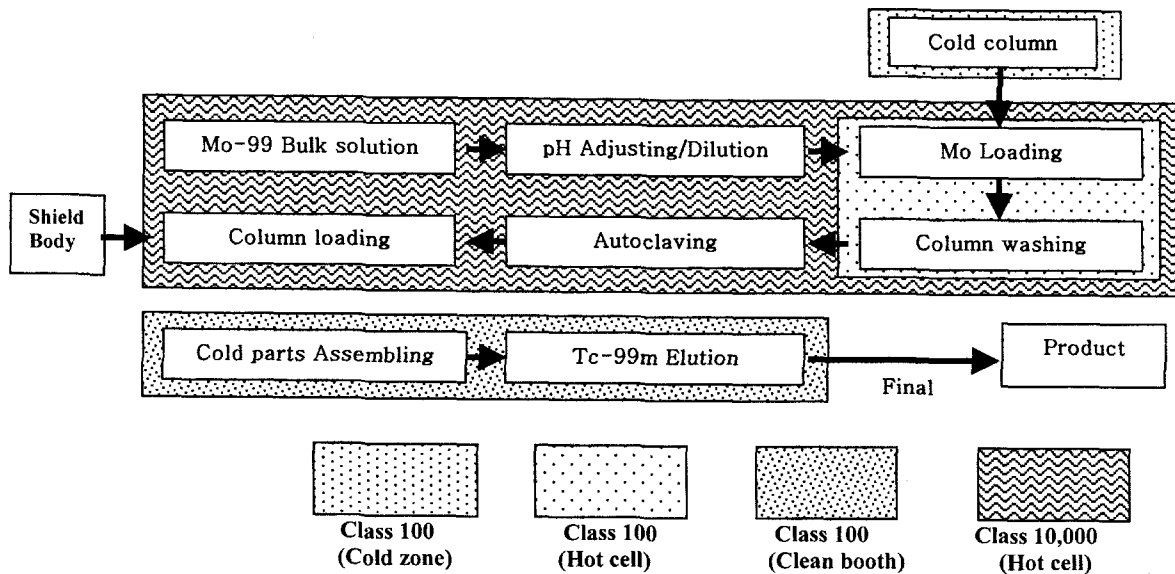


Figure 1-Process block diagram for Tc-99m generator production.

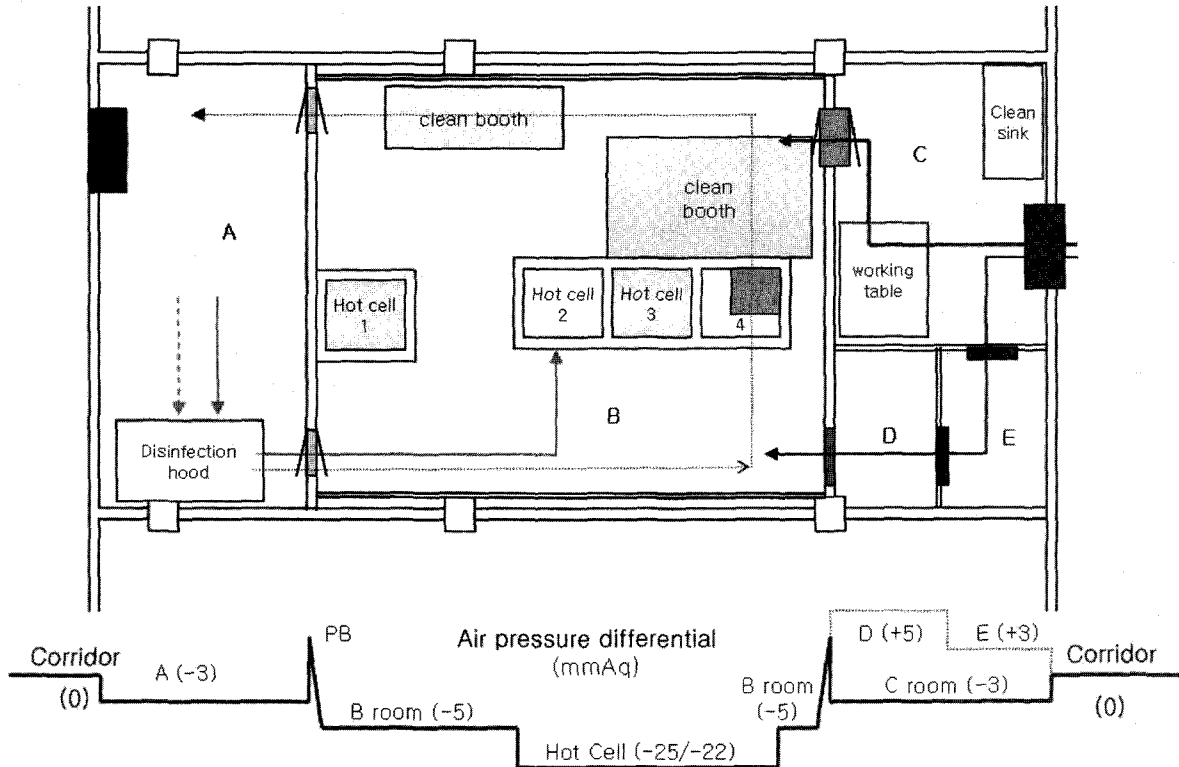


Figure 2—Layout for Tc-99m generator production facility.

Table II—Containment and Design Requirement for Production of Tc-99m Generator

Room	Purpose	Radiation zone	Clean zone	Room air change (/h)	Air pressure Differential (mmAq)
A	Disinfection/packing	white	100,000	10	-3
B	Production/Q.C	green	10,000	20	-5
	Hot cell	red	10,000(+100)	20	-10
C	Preparation	white	100,000	10	-3
D	Changing (Dress)	white	10,000	20	+5
E	Changing (Undress)	white	100,000	10	+3

낮은 지역으로 공기가 역류하는 것을 방지토록 하고 있다. 그러나 좋은 품질의 방사성의약품을 생산하기 위해서는 주변의 오염으로부터 제품을 보호하는 것도 필요하다.¹⁰⁾ 따라서, 부압에 따른 차압을 유지하되 무균관의실의 공기압을 가장 높게 하여 주변오염으로부터 제품을 보호할 수 있도록 하였다(Table II). B실에 설치된 핫셀 뒷부분(작업구역)은 방사선개념으로는 8,000 zone이나 평상시에는 핫셀문을 열지 않으므로 7,000 zone으로 적용하다가 정비등을 위해 핫셀문을 열 경우에만 8,000 zone을 적용하도록 하여 생산작업에 지장을 받지 않도록 하였다.

또한 기존시설에 형성된 환경조건을 최대한 활용하는 방안으로 기존시설의 벽체 및 천장에 panel을 부착하여 전밀폐 구조를 이루고 기존 급기설비의 잉여 급기량을 활용하여 추가

적인 제진 장비로써 청정도를 유지하며, 별도의 급기설비 없이 독립된 배기설비만으로 GMP 시설을 구성하도록 하였다.

A실(제균 및 포장)과 B실(제조 및 품질관리) 사이에는 showering type의 pass box를 설치하고, 외부의 오염원이 청정실로 유입되는 것을 방지하기 위해 양쪽 문에 interlock을 하여 청정도를 유지하고, A실 및 B실은 급기량 보다는 배기량을 많게 하여 음압을 유지함으로써 방사선 관리시설에서 요구하는 조건이 유지되도록 하였다.

결 론

본 연구에서는 국내 최초로 GMP 요건을 만족하는 방사성의약품 제조시설의 설계요건을 정립하였으며, 이를 기준으

로 현재 방사성의약품 국내 수요의 대부분을 차지하는 Tc-99m generator의 제조공정을 대상으로 GMP 요건을 만족하는 차폐셀 및 청정복합시설의 개념을 정립하고, 다음 조건에 따라 시설을 설치하였다.

- GMP 시설기준 준수(청정도, 세균·박테리아 및 오염물질 증식 및 추적 방지) 및 원자력법의 규제기준 준수(피폭선량 및 배기 공기 감시 및 제어)
- 방사성의약품의 제조시설의 설계 기준 중 원자력법과 GMP 시설기준의 상충되는 내용에 대한 공학적 설계개념 설정
- 제조시설 내부 압력은 차폐셀의 부압 조건을 우선 적용하고 청정도 유지를 위한 양압조건은 multi-barrier 개념의 완충 zone을 설치하여 상대적 양압조건 유지
- 청정도 class 100/class 10,000/class 100,000이 유지되는 Tc-99m generator 제조시설 설계

문 헌

- 1) TRS 36th Report, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 14. JUL. (1999).
- 2) WHO TRS No. 908, 'Good manufacturing practices for pharmaceutical products', (2003).
- 3) FDA GMP Part 210/211-Current good manufacturing practice (1992)
- 4) 미국연방규격(U.S. Federal Standard) 209E (1992)
- 5) 미국항공우주국규격(NASA Standard) NHB 5340.2 (1992)
- 6) ANS, Design Guides for Radioactive Material Handling Facilities and Equipment (1988)
- 7) 한국방사성동위원소협회, 원자력관련고시집 (2001)
- 8) KGMP 해설서, 보건복지부 (2002)
- 9) 박진호 외 'Fission Mo-99 생산기술개발' (KAERI-RR-2008/99) (2000)
- 10) Rules and Guidance of Pharmaceutical Manufacturers, HMSO, U.K. (1993)

감사의 글

이 연구는 과학기술부 주관으로 추진중인 원자력연구기반 확충사업의 일환으로 수행되었으며 이에 감사 드립니다.