

Original Article

## $^{99m}\text{Tc}$ 발생기의 24시간 내 2회 용출의 유용성 평가

전북대학교병원 핵의학과, 원광 보건대학교<sup>1</sup>, 서해대학교<sup>2</sup>

김정호 · 서한경 · 정영환 · 김영수 · 김병철 · 권용주 · 이정옥<sup>1</sup> · 박영순<sup>2</sup> · 김동윤<sup>2</sup>

### The Evaluation of Usefulness of Two Times Elution a Day of $^{99m}\text{Tc}$ Using $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ Generator

Jeong Ho Kim, Han Kyung Seo, Yeong Hwan Jeong, Yeong Su Kim, Byung Cheol Kim, Yong Ju Gwon, Jeong Ok Lee<sup>1</sup>, Yeong Sun Park<sup>2</sup> and Dong Yun Kim<sup>2</sup>

Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Department of Radiotechnology<sup>1</sup>, Wonkwang Health College, Iksan, Department of Radiotechnology<sup>2</sup>, Seohae College, Gunsan, Korea

**Purpose:** The Molybdenum which is the raw material of  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  generator (generator) is produced from the nuclear reactor. However, output has dwindled as the two nuclear reactors supplying the bulk of radioactive material-one in Chalk River, Ontario and the other in Petten, the Netherlands-have been closed for repairs or maintenance. This resulted in the enhancement of its price. Therefore we have tried to seek the new method which could run generator to increase activity of  $^{99m}\text{Tc}$  in this study. **Materials and Methods:** The  $^{99m}\text{Tc}$  activity obtained from 5 times elution for 5 days from Monday to Friday using two generators was compared with 10 times elution. Appearance test, pH test, LAL test, sterility test, chemical impurity(Al) test, radio chemical purity test, ratio of  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  activity test have been done to check the stability of  $^{99m}\text{Tc}$  eluting from generator respectively. **Results:** The  $^{99m}\text{Tc}$  activity obtained from 5 times elution for 5 days was 168.2 GBq (4545 mCi) and 10 times was 230.5 GBq (6230 mCi). All quality control tests were within normal limit. **Conclusion:** We got to know that 2 times elution a day obtained more  $^{99m}\text{Tc}$  activity than one time elution in this study. (**Korean J Nucl Med Technol 2010;14(2):83-86**)

**Key Words :**  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  Generator,  $^{99m}\text{Tc}$

## 서 론

핵의학 분야에서 방사성 동위원소를 생산할 수 있는 방사성 핵종 발생기는 아주 중요한 역할을 하고 있다. 방사성 핵종 발생기는 1920년에 Failla가  $^{222}\text{Rn}$ 의 생산을 위한  $^{226}\text{Ra}$ - $^{222}\text{Rn}$  발생기의 개발로 특허권을 취득하였고,<sup>1)</sup> 1937년 Berkeley 대학의 Perrier와 Segre에 의해  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  발생기가 발명되었다.<sup>2)</sup> 특히 진단용 물질을 표지하는 방사성 핵종을 무담체 상태로 얻을 수 있는  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  발생기는 핵의학 체내 검사에서 가장 많이 사용되고 있으며,<sup>3,4)</sup>  $^{99m}\text{Tc}$ (반감기 6시간)은

일반적으로 모핵종인  $^{99}\text{Mo}$ (67시간)의 발생기 체계인 방사평형원리를 이용해서 분리되어진다.<sup>5-8)</sup>  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  발생기의 경우 원료물질인 몰리브덴은 원자로에서 원자핵 반응에 의한 산물이다. 현재 의료용 방사성 동위원소를 공급하는 두 원자로인 캐나다 온타리오주의 초크리버(Chalk River)와 네덜란드 페텐(Petten) 원자로의 노후화로 인한 유지 보수로 가동이 정지된 이후<sup>9)</sup> 세계적인 몰리브덴 품귀 현상은 발생기 공급 차질로 이어지고 있다. 이에 저자들은 발생기의 효율적인 운용 방법을 찾아  $^{99m}\text{Tc}$  생산량을 증가 시키고 그 결과로 얻은  $^{99m}\text{Tc}$ 의 안전성을 실험을 통해 확인하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. $^{99m}\text{Tc}$ 용출방사능 측정

교정일자가 동일한 두 대의 발생기(Malincrodt Medical,

• Received: September 8, 2010. Accepted: September 28, 2010.  
• Corresponding author: Jeong Ho Kim  
Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Hospital,  
634-18 Keumam-dong Duckjin-gu, Jeonju, 561-712, Korea  
Tel: +82-63-250-1170, Fax: +82-63-250-1588  
E-mail: 21114@cuh.co.kr

Dutch), 40.5 GBq (1500 mCi)를 이용하여 월요일부터 금요일까지 5일 동안 1회/일(24시간 주기, 오전 8시 용출) 총 5회 용출한 <sup>99m</sup>Tc의 방사능과, 5일 동안 2회/일(오전 8시와 오후 1시 용출) 총 10회 용출한 <sup>99m</sup>Tc의 방사능을 10회에 걸쳐 비교 분석 하였다.

## 2. <sup>99m</sup>Tc의 품질 관리 실험

### 1) 성상 검사

5시간, 19시간, 24시간 간격으로 용출된 <sup>99m</sup>Tc을 백색의 광원 하에서 이물질이 있는지에 대한 여부와 무색 투명한 상태로 존재하는지를 육안으로 확인하였다.

### 2) pH 검사

각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc을 pH 테스트 종이(Scientific universal indicator paper, Doosan)에 각각 점적하여 <sup>99m</sup>Tc의 정상범위인 pH 5.5-8에 포함되는지 여부를 확인하였다.

### 3) 발열성 물질 검사(LAL test)

투구게(Horseshoe crab)의 혈액 세포에서 얻은 특정 단백질로 발열성 물질과 만나면 응고 되는 현상을 이용한 LAL (Limulus Amebocyte Lysate)검사를 적용하였다.<sup>10)</sup>

1 mL 주사기를 이용하여 약 10 µL의 <sup>99m</sup>Tc을 양성, 음성 키트에 주입한 후 양성키트에 0.2 mL, 음성키트에 1 mL 멸균 증류수를 피펫으로 투입한 다음 적당히 혼합하여 배양기에서 37°C로 1시간 동안 배양하였다. 배양 후 양성키트는 겔 형태로 변화되고, 음성키트는 변화 없음을 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc에 대하여 확인하였다.

### 4) 무균 검사

각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc을 BAP 키트(Sheep blood agar plate AM 601-02, 아산제약)에 골고루 도포하여 30-35 °C 로 유지된 배양기 안에서 48시간 배양 후 박테리아 성장 유무를 확인하였다.

### 5) 발생기 화학순도 검사

발생기의 화학순도 시험은 <sup>99m</sup>Tc속에 알루미늄 이온의 오염 여부를 시험하는 것으로서, 발생기 제조 시 생길 수 있는 알루미늄아 킬럼의 불량으로 인해 생리식염수 용출 과정에서 알루미늄 이온이 용출되어 나올 수 있다. <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기의 경우 알루미늄아 킬럼에서 용출될 수 있는 알루미늄이 <sup>99m</sup>Tc 표지 방사성의약품의 방사화학적 순도를 감소시킬 수 있기 때문에 미국에서는 알루미늄의 용출량을 10 µg/mL로 제한하고 있다.<sup>11)</sup> 알루미늄 breakthru 키트(Model# 150-780, Biodex)를 이용하여 aurintricarboxylic acid도포되어 있어 알

루미늄 이온과 결합하면 적색을 띠는 여과지에 표준 알루미늄용액을 10 µL 점적하고 다른 여과지에 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc을 10 µL씩 묻혀 두 여과지의 변색 정도를 비교 확인 하였다.

### 6) 방사성핵종 순도 검사

<sup>99m</sup>Tc 용액의 <sup>99</sup>Mo의 오염을 측정하는 것으로서 <sup>99m</sup>Tc의 방사선(140 keV)은 완전히 차단하고 <sup>99</sup>Mo의 방사선은 대부분 통과시킬 수 있는 두께 6 mm 납 용기에 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc용액을 넣고 NaI (TI) 검출기(Biodex, Atom LAB 200)를 이용하여 방사능을 측정하였다.

### 7) 방사화학적 순도 검사

<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기로부터 용출한 <sup>99m</sup>Tc의 방사화학적 순도를 측정하기 위하여 사용된 방사성의약품은 현재 임상에서 가장 많이 이용되는 영상검사로 2000년도 국내에서 시행된 핵의학 영상검사의 약 38% 차지하는 골 스캔에 사용되고 있는<sup>13)</sup> diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid (DPD) (TECEOS, CIS bio international, France)를 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc과 표지 시킨 후 방사 크로마토그램 스캐너(Bioscan, AR-2000)로 박층 크로마토그래피(TLC; Thin Layer Chromatography)를 실시하였다. 이 때 고정상으로 ITLC-SG (Gelman Sciences Inc.) (1×1 cm), 이동상으로는 메탄올과 생리식염수를 사용하였다.

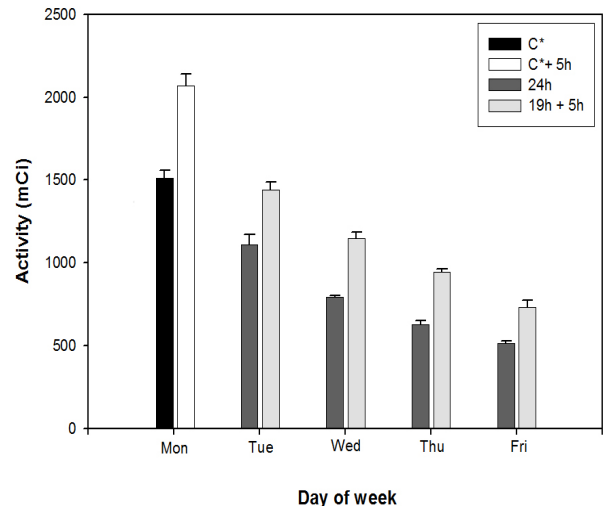


Fig. 1. These graphs show 2 times elution a day obtained more <sup>99m</sup>Tc activity than one time elution. The <sup>99m</sup>Tc activity obtained from 5 times elution for 5 days from Monday to Friday was 168.2 GBq (4545 mCi) and 10 times was 230.5 GBq (6230 mCi): C\*, 4 days after calibration.

## 결 과

### 1. <sup>99m</sup>Tc 용출방사능 측정

<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기를 이용하여 월요일부터 금요일까지 5일 동안 1회/일(24시간 주기, 오전 8시 용출) 총 5회 용출한 <sup>99m</sup>Tc의 방사능은 168.2 GBq (4545 mCi)였고, 5일 동안 2회/일(오전 8시와 오후 1시 용출) 총 10회 용출한 <sup>99m</sup>Tc의 방사능은 230.5 GBq (6230 mCi)로 24시간 주기의 주 5회 용출한 방사능보다 총 62.3 GBq (1685 mCi), 일 평균 12.46 GBq (337 mCi)로 전체 용출 양이 27.04% 증가하였다(Fig. 1).

### 2. <sup>99m</sup>Tc 품질 관리 실험

#### 1) 성상 검사

<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기에서 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc은 모두 육안으로 확인되는 이물질이 없었고, 무색 투명한 상태를 유지하고 있었다.

#### 2) pH 검사

<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기에서 용출된 <sup>99m</sup>Tc은 5시간 주기로 용출했을 경우 pH 6.7±0.2였고 19시간 주기일 경우 pH 6.5±0.5, 24시간 주기일 경우 pH 7.0±0.4로 <sup>99m</sup>Tc의 정상치인 pH 5.5-8의 범위 안에 있었다.

#### 3) 발열성 물질 검사(LAL test)

발열성 물질 검사 결과는 모두 발열성 물질이 없는 것으로 나타났다.

#### 4) 무균 검사

배양 후 확인한 BAP 키트 안에 모두 박테리아가 검출되지 않았다.

#### 5) 발생기 화학순도 검사

알루미늄 이온의 용출 여부를 확인하기 위하여 알루미늄 breakthru 키트를 사용하여 비색 실험을 한 결과, 표준 액과 비교하였을 때 <sup>99m</sup>Tc 용출액을 묻힌 여과지 변색이 없어 알루미늄은 용출되지 않았다.

#### 6) 방사성 핵종 순도 검사

5시간 주기로 <sup>99m</sup>Tc을 용출했을 경우 측정된 <sup>99</sup>Mo의 방사능은 0.01±0.1 μCi였고 19시간 주기일 경우 0.02±0.01 μCi, 24시간 주기일 경우 0.02±0.01 μCi로 기준치인 0.15 μCi 이하로 <sup>99</sup>Mo의 방사능이 측정 되었다.

#### 7) 방사화학적 순도 검사

용출한 <sup>99m</sup>Tc의 방사화학적 순도를 DPD와 표지하여 박층

크로마토그래피를 실행하여 측정한 결과 표지효율이 5시간 주기일 경우 97%±1로 나타났고 19시간 주기일 경우 98%±1, 24시간 주기일 경우 98%±1로 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc 모두 높은 표지 효율을 나타냈다.

## 고 찰

낭핵종인 방사성 핵종의 용출량은 모핵종의 반감기에 의해 달라지게 되며,<sup>13)</sup> <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기는 일반적으로 24시간 주기로 1회/일, 5회/주(주말제외) 용출하는 방법이 가장 효율적인 운용 방법이라고 알려져 있었다. 그러나 이 연구에서 저자들은 최근 발생하고 있는 <sup>99m</sup>Tc의 부족 현상을 개선해 보고자 용출 시간을 다르게 하여 <sup>99m</sup>Tc을 용출하는 실험을 실시 하였고, 실험을 통하여 2회/일 용출 방법이 1회/일 용출 방법보다 62.3 GBq (1685 mCi)의 더 많은 양의 <sup>99m</sup>Tc을 생산 할 수 있었다. 그리고 용출된 <sup>99m</sup>Tc이 현재 임상에서 이루어지고 있는 검사에 사용될 수 있는지에 대하여 각 시간 별로 얻어진 <sup>99m</sup>Tc을 <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기 정도 관리 항목에 따라 안정성 여부를 실험을 통해 확인하였다. 실험 결과 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc이 모두 정상 범위 내에 포함 되어있었고, 이에 따라 각 시간 별로 용출된 <sup>99m</sup>Tc을 방사성 표지 화합물과 결합시켜 검사를 시행하여도 무관할 것으로 생각 된다. 미국의 시사주간지 월 스트리트 저널이 발표한 전세계 폴리브텐 공급량의 20~30%를 차지하는 두 기의 원자로 유지 보수로 인한 향후 폴리브텐 공급감소는 핵의학 검사에 막대한 영향을 초래할 것이라는 예견은 이미 현실화가 되었다.<sup>9)</sup>

또한 금년 3월에 발생한 아이슬란드 화산폭발과 같은 불가항력적 자연재해로 인한 발생기 공급차질이 다시 발생 할 수 있다. 이번 연구에서 저자들은 <sup>99m</sup>Tc 생산량을 증가 시키고자 용출 횟수를 2회/일 증가 시켰지만 3회 이상/일 용출하여 <sup>99m</sup>Tc의 용출 방사능을 비교 실험 해보면 <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기를 좀 더 효율적으로 사용하는데 있어서 도움이 될 것이라 생각된다.

## 요 약

<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc 발생기의 원료물질인 폴리브텐은 원자로에서 생산되고 있으나 현재 의료용 방사성 동위원소를 공급하는 두 원자로인 캐나다 온타리오주의 초크리버(Chalk River)와 네덜란드 페텐(Petten) 원자로의 노후화로 인한 유지 보수로 가동이 정지된 이후세계적인 폴리브텐 품귀 현상은 발생기 공급차질로 이어 지고있다. 이에 저자들은 발생기의 효율적

인 운용 방법을 찾아  $^{99m}\text{Tc}$  생산량을 증가 시키고 그 결과로 얻은  $^{99m}\text{Tc}$ 의 안전성을 실험을 통해 확인하였다. 고정일자가 동일한 두 대의 발생기(Malinckrodt Medical, Dutch), 40.5 GBq (1500 mCi)를 이용하여 월요일부터 금요일까지 5일 동안 1회/일(24시간 주기, 오전8시 용출) 총 5회 용출한  $^{99m}\text{Tc}$ 의 방사능과, 5일 동안 2회/일(오전8시와 오후1시 용출) 총 10회 용출한  $^{99m}\text{Tc}$ 의 방사능을 비교 분석 하였다. 용출된  $^{99m}\text{Tc}$ 의 안정성을  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  발생기 정도 관리 항목 중 정상 검사, pH 검사, 발열성 물질 검사(LAL test), 무균 검사, 발생기의 화학 순도 검사, 방사화학적 순도 검사, 방사성 핵종의 순도 검사를 통해 확인해 보았다. 24시간 주기로 주 5회 용출한  $^{99m}\text{Tc}$ 의 총 방사능은 평균 168.2 GBq (4545 mCi)였고, 24시간 주기 용출 방법에 오후1시 추가 용출을 실시하여 주 10회 용출한  $^{99m}\text{Tc}$ 의 총 방사능은 평균 230.5 GBq (6230 mCi)로 24시간 주기의 주 5회 용출한 방사능보다 총 62.3 GBq (1685 mCi), 일 평균 12.46 GBq (337 mCi)로 전체 용출 방사능이 27.04% 증가 하였으며 각 시간 별로 얻어진  $^{99m}\text{Tc}$ 의 정도 관리는 정상 범위 내에 있었다. 이번 실험을 통하여 2회/일 용출방법이 1회/일 용출방법보다 62.3 GBq (1685 mCi)의 더 많은 방사능의  $^{99m}\text{Tc}$ 을 생산 할 수 있었으며 각 시간 별로 얻어진  $^{99m}\text{Tc}$ 의 정도 관리는 정상 범위 내에 있었다. 이에 따라

각 시간 별로 용출된  $^{99m}\text{Tc}$ 을 방사성 표지 화합물과 결합시켜 검사를 시행하여도 무관할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Vucina, J. L. Elution efficiency of  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  generators 2001;1
2. Perrier, C. and Segre, E. *Nature* 1937;140:193
3. Hoefnagel, CA. Radionuclide therapy revisited. *Eur J Nucl Med* 1991;18:408-431
4. Knapp FF Jr, Mirzadeh, S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1151-1165
5. Spitsyn, V. I. . MIKHEEV, N. Bat. Energy Rev 1971;9:827.
6. BOYD, R. E. Radiochim. *Acta* 1982;30:123
7. MOLINSKI, V. J. Int. J. Appl. *Radiation Isotopes* 1982;33:811.
8. Arino, H. Kramer, H. H. Int. J. Appl. *Radiation Isotopes* 1975;26:301.
9. <http://blogs.wsj.com/health/2010/02/17/>
10. 고창순. 핵의학. 제 3판. *교려의학* 2008;148-156
11. Saha, GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 3rded. New York: Springer-Verlag; 1992
12. 대한핵의학회 40년사 편집위원회. 대한핵의학회 40년사. *교려의학* 2001;75-102
13. Ulrich Abram. Roger Albertob. Technetium and Rhenium - Coordination Chemistry and Nuclear Medical Applications. *J Braz Chem Soc* 2006;17:1486-1500