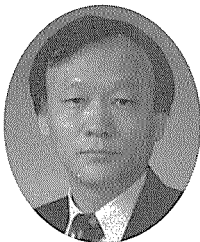


테크네튬 (Tc-99m) 발생기의 국산화



정재민

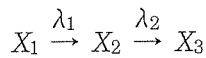
서울대학교 의과대학
핵의학교실 교수

방사성동위원소는 일반적으로 구하기 어렵고 고가이다. 이는 방사성동위원소를 제조하는 시설이 엄청난 투자를 하여야 하고 또한 방사성동위원소를 만들 때 사용하는 원료가 고가인 경우가 많기 때문이다.

방사성동위원소는 일반적으로 원자로나 입자가속기를 가동하여 제조한다. 원자로는 우라늄 핵분열 연쇄반응에 의하여 대량의 중성자를 발생시키고 이를 표적 물질에 조사하면 표적물질의 핵 속에 중성자가 흡수되어 안정동위원소에 비하여 중성자의 비율이 높은 동위원소가 생성된다. 이러한 핵종은 주로 베타선을 방출하게 된다. 반면에 입자가속기는 양전하를 띤 원자핵을 주로 가속하게 되고 생성되는 동위원소는 양성자 비율이 높은 경우가 많아 감마선이나 양전자선 방출핵종이 많다.

의료용으로 사용하는 방사성의약품을 표지하기 위한 방사성동위원소는 반감기가 짧은 경우가 많다. 이러한 짧은 반감기를 가진 방사성동위원소를 위와 같이 원자로나 입자가속기로 직접 만들 경우 대량생산하여 저장해 둘 수가 없고 필요할 때마다 만들어야 하므로 단가가 비싸지게 된다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 제너레이터가 개발되었다.

방사성동위원소 중에는 한번 붕괴되어 다른 방사성동위원소가 된 다음 계속 더 붕괴되어 다른 물질로 되는 경우가 많다. 이 때 새로 생성된 방사성동위원소 즉 딸핵종의 반감기가 원래의 방사성동위원소 즉 어미핵종의 반감기보다 짧을 경우 충분한 시간이 주어지면 두 핵종의 비율이 일정하게 되는 평형상태에 도달하게 된다. 이러한 평형상태의 방사능 비율은 다음과 같은 수식으로 나타낼 수 있다.



딸핵종 X_2 의 생성속도는

$$\frac{dN_2}{dt} = N_1\lambda_1 - N_2\lambda_2, \quad N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t}$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1^0 e^{-\lambda_1 t} - \lambda_2 N_2,$$

$$\frac{dN_2}{dt} + \lambda_2 N_2 = \lambda_1 N_1^0 e^{-\lambda_1 t}$$

양변에 $e^{\lambda_2 t}$ 를 곱하면

$$e^{\lambda_2 t} \frac{dN_2}{dt} + \lambda_2 N_2 e^{\lambda_2 t} = \lambda_1 N_1^0 e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t}$$

$$\frac{d}{dt} (N_2 e^{\lambda_2 t}) = \lambda_1 N_1^0 e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t}$$

$$\int \frac{d}{dt} (N_2 e^{\lambda_2 t}) = \lambda_1 \int N_1^0 e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t}$$

$$N_2 e^{\lambda_2 t} = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t} + C$$

위의 식을 정리하면

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

$$\lambda_2 < \lambda_1, T_2 < T_1$$

$t \rightarrow \infty$ 이면, $e^{-\lambda_1 t} \gg e^{-\lambda_2 t} \rightarrow 0$ 이다.

$$\therefore N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1,$$

$$A_2 = \frac{T_2}{T_1 - T_2} A_1^0 (e^{-0.693t/T_1} - e^{-0.693t/T_2})$$

따라서 평형상태에서의 딸핵종의 방사능은 어미핵종의 방사능보다 조금 더 많게 된다.

이런 식으로 어미핵종과 딸핵종이 섞여 있는 경우 특수한 장치를 만들면 반감기가 짧은 딸핵종을 반감기가 긴 어미핵종으로부터 분리해 낼 수가 있게 되고 이러한 장치를 제너레이터라 한다. <표 1>에 제너레이터로 사용 가능한 방사성동위원소의 종류를 예시하였다.

이러한 제너레이터 중에서 가장 중요한 것은 Mo-99 Tc-99m 제너레이터이다. 딸핵종인 Tc-99m은 핵이성체전이에 의하여 반감기 6 시간으로 Tc-99로 붕괴된다. 이 때 에너지가 140 keV인 감마선만 방출하므로 사

<표 1> 핵의학용 제너레이터로 사용 가능한 방사성동위원소 종류

모핵종	모핵종 반감기	딸핵종	딸핵종 반감기	딸핵종 붕괴양식
Mo-99	67 h	Tc-99m	6 h	IT
W-188	69 d	Re-188	17 h	β^-
Sn-113	115 d	mIn-113	99.5 min	IT
Y-87	80 h	Sr-87m	2.8 h	IT
Ge-68	271 d	Ga-68	68 min	β^+
Zn-62	9.3 h	Cu-62	9.7 min	β^+
Cs-137	30 y	Ba-137m	2.6 min	IT
Rb-81	4.6 h	Kr-81m	13 s	IT
Sr-82	25.5 d	Rb-82	75 s	β^+
Os-191	15.4 d	mIr-191	4.9 s	IT
Hg-195	41.5 h	Au-195m	30.6 s	IT

람에 투여한 후 몸 속에서 나오는 감마선을 감마카메라나 SPECT 같은 영상 장비로 영상을 얻을 수가 있어서 핵의학에서 가장 널리 사용되는 핵종이다.

Tc-99m 자체는 반감기가 6 시간 밖에 되지 않아서 저장해 두고 사용할 수가 없지만 그 어미핵종인 Mo-99은 반감기가 67 시간이나 되어 제너레이터 자체의 사용기간은 최소 일주일 이상이 된다. 따라서 Tc-99m을 항상 생산하여 사용할 수가 있어서 매우 편리하고 또한 수요가 많아서 대량 생산이 되어 가격이 저렴하게 되었다. 현재 방사성의약품으로 사용되는 핵종 중 가장 저렴한 것이 Tc-99m이다.

Mo-99 Tc-99m제너레이터를 제조할 때 필수적인 것은 Mo-99이다. 이는 크게 두 가지 방법으로 만들 수가 있다. 한 가지는 Mo-98을 원자로에 넣어 중성자를 조사하면 Mo-98(n, γ)Mo-99 반응에 의하여 생산하는 방법이다. 이 방법은 국내에서도 원자력연구소에서 만들 수가 있다. 그러나 재료로 넣어 준 Mo-98이 많이 섞여 있어서 비방사능이 매우 낮다. Mo-99를 만드는 또 한 가지 방법은 원자로에서 U-235의 핵분열 반응에 의하여 생성되는 핵물질로부터 분리해 내는 방법이다. 이를 위하여는 국제 정치적인 문제가 해결이 되어야 한다. 이렇게 정제해 낸 Mo-99를 피션몰리 (fission moly)라 하고 무담체로 얻을 수가 있어 매우 비방사능이 높다.

U-235가 핵분열시 생성되는 물질 중 이용 가치가 높은 방사성동위원소는 I-131, Mo-99, Xe-122, Cs-137 등이다. 핵분열생성물에서 Mo-99를 분리해내려면 우선 조사한 우라늄 표적을 질산에 녹여 알루미나 칼럼에

흡착하고 계속 질산으로 세척하면 우라늄을 비롯한 대부분의 동위원소가 씻겨 나온다. 흡착되어 있는 Mo-99는 암모니아수로 녹여내고 이를 Dowex-1 음이온교환수지에 흡착시킨 다음 진한 염산으로 세척하여 다른 불순물을 씻어낸다. 마지막으로 묽은 염산으로 Mo-99를 녹여내면 제너레이터용으로 사용할 수가 있다.

피션몰리를 만들 수 있는 나라는 미국, 캐나다, 남아프리카공화국, 러시아 등이 있고 현재까지는 캐나다에서 가장 많은 피션몰리를 생산하였지만 차츰 다른 나라에서도 생산량이 늘어나는 형편이다. 일본, 호주, 중국 등에서는 이러한 피션몰리를 외국에서 수입하여 제너레이터를 자체 제작하여 사용하고 수출도 하여 왔다. 우리나라는 최근에 (주)삼영유니텍에서 러시아의 피션몰리를 수입하기 시작하였다.

제너레이터는 딸핵종을 분리해내는 방법에 따라 크게 액체제너레이터와 고체제너레이터로 나뉜다.

액체 제너레이터는 Mo-99를 20% NaOH에 녹인 다음 생성되는 Tc-99m를 methyl-ethylketone (MEK)로 추출하여 분리한다. 추출해낸 Tc-99m 용액에서 MEK를 증발시키고 생리식염수에 녹여서 제조한다. 이러한 방법을 사용하면 비교적 저가인 비방사능이 낮은 Mo-99을 사용해서도 Tc-99m을 생산할 수가 있고 따라서 저렴한 Tc-99m을 대량 생산이 가능하다는 장점이 있다. 그러나 시설비가 많이 들어가고 작동이 복잡하여 일반적인 병원에서는 사용하기가 어렵다는 단점이 있다. 따라서 특정한 시설에서 생산하여 일정 지역내의 병원에 공급하는 형태로 사용이

되고 있다.

일반적으로 Mo-99 Tc-99m 제너레이터라 하면 고체 제너레이터를 말한다. 구조는 납으로 차폐된 통 속에 알루미늄이 들어 있고 이것이 가느다란 관으로 연결된 형태이다. 오스트레일리아에서 나오는 제품은 차폐체를 열화우라늄 (depleted uranium)을 사용하여 크기를 줄여 사용이 편리하다. 여기에 생리식염수와 진공 바이알을 연결하여 Tc-99m을 용출하여 낸다. 이러한 용출과정을 착유라고 한다. 사용이 매우 편리하지만 비방사능이 낮은 Mo-99를 사용할 경우 알루미늄이 매우 커져야 담체로 들어 있는 폴리브텐을 완벽히 흡착할 수가 있으므로, 실용화가 어려워 비방사능이 매우 높은 Mo-99 즉 피션몰리가 필요하다. 우리나라는 (주)삼영유니텍에서 러시아의 물리연구소 (IPPA)의 기술과 피션몰리를 도입하고 원자력연구소 하나로센터 내에 장소를 임대하여 올해(2004년)에 고체 제너레이터의 상품화에 성공하였다. 이러한 고체제너레이터의 국산화는 우리나라 핵의학 발전에 크게 기여할 것이다. 고체 제너레이터는 습식형과 건식형이 있다.

습식형은 제너레이터 내부에 생리식염수를 장착하고 있어서 진공 바이알만 이용하여 Tc-99m을 용출해 낼 수 있다. 따라서 알루미늄이 항상 생리식염수에 젖어 있는 형태이다. 이는 사용하기 편리한 장점이 있지만 방사성동위원소인 Mo-99와 Tc-99m이 항상 물속에 들어 있어서 방사선에 의한 물의 분해로 불순물이 생성되고 경우에 따라 Tc-99m의 용출률이 줄어드는 단점이 있다. 따라서 낮은 용량의 제너레이터에 주로 사용이

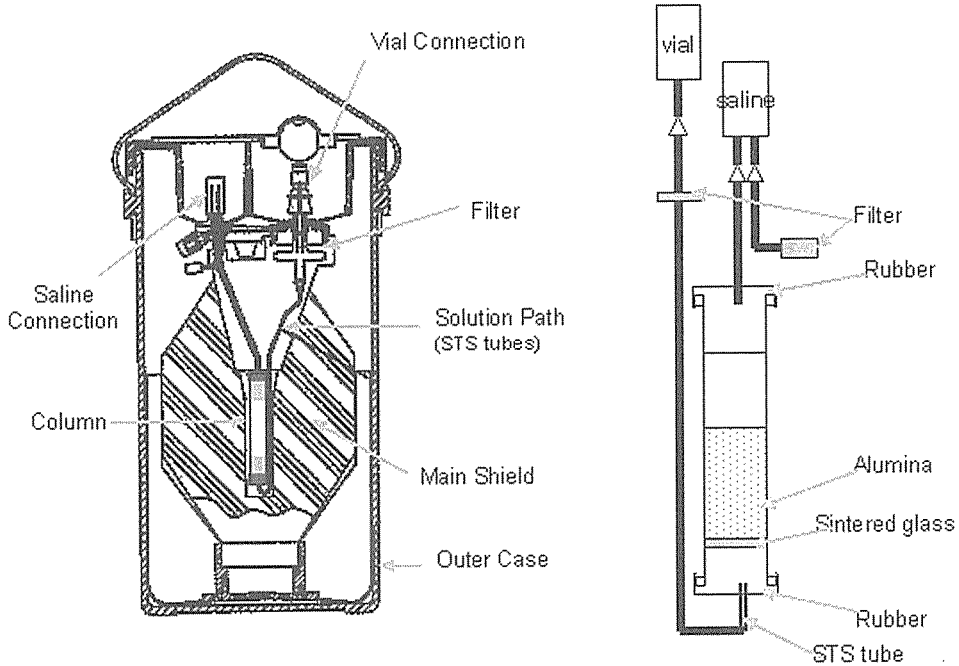
된다. 습식형 제너레이터에서 용출률이 줄어드는 문제는 주로 내부에서 Tc-99m의 환원이 일어났을 경우 나타나는데 이를 해결하기 위하여 과거에는 소량의 산화제를 넣어주기도 했으나 지금은 그러지 않고 생리식염수의 용존산소 농도를 높임으로써 해결한다.

건식형은 착유할 때 생리식염수를 외부에서 공급하여 주는데 알루미늄이 건조한 상태로 보관하므로 물의 방사선 분해가 일어나지 않아 불순물이 적게 생성되고 따라서 높은 용량의 제너레이터에 주로 사용이 된다. (주)삼영유니텍에서 만든 국산 제너레이터는 건식형이다(그림 1). 이러한 제너레이터는 의료용으로 사용하기 때문에 제조회사는 의약품 제조업허가와 품목허가를 식품의약품안전청에서 받아야 하고 또한 식품의약품안전청에서 허가 받은 시설에서 제조하여야 한다.

제너레이터에서 착유한 Tc-99m을 방사성의약품으로 사용하기 위하여는 제조회사에서 정도관리를 하여야 한다. 정도관리는 최종 소비자인 병원에서는 할 필요가 없지만 혹시 생길지 모르는 문제점에 대처하기 위하여 정도관리 방법을 알아 놓는 것이 좋다.

Tc-99m 주사액은 수성의 주사제로 Tc-99m을 과테크네튬산나트륨의 형태로 함유한다. 따라서 주사제로서 가져야할 조건을 우선 충족하여야 한다. 이에 육안검사, pH, 생물학적 검사 등이 있다. 불용성이물검사인 육안검사는 용출 후 방사능량의 확인시 동시에 검사한다. Tc-99m 주사액의 무균검사와 발열성물질검사는 일반적인 방사성의약품의 경우와 마찬가지로 차폐장치 안에서 보관하였다가 일정반감기가 지난 후 검사한다.

방사화학적순도는 특정 방사성의약품의



〈그림 1〉 국산 건식형 Mo-99Tc-99m 제너레이터의 구조

총방사능 중 원하는 화학적인 형태로 존재하는 방사능의 백분율로 나타낸다. 방사화학적 불순물은 목적하는 방사성의약품과 전혀 다른 생체내 분포를 보이므로 방사화학적 순도가 조금이라도 떨어지면 영상의 질이 저하되고, 흡수선량이 증가되어, 진단에 심각한 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 여러나라의 약전에서는 방사성의약품의 방사화학적 순도 허용치를 규정하고 있다. Tc-99m 주사액의 정도관리에는 핵의학 영상에서 흔히 쓰이는 방사성 의약품을 대상으로 할 필요가 있다.

1. 육안검사(불용성 이물 검사)

Tc-99m 주사액의 용액 속에 침전, 부유물

등의 이물질이 들어 있는지 혹은 색깔이 있는지 검사하는 것이다. 방사선이 나오므로 직접 너무 가까이 들여다 볼 수는 없고 납유리로 차폐한 다음 용기의 외부를 깨끗이 닦고 백색의 밝은 광원 직하에서 관찰할 때 맑아야 하며 쉽게 검출되는 불용성이물이 있어서는 안된다.

2. pH

Tc-99m 주사액은 주사제이므로 pH가 너무 낮거나 높으면 문제가 된다. 따라서 pH paper를 이용하여 pH를 측정한다. pH paper에 Tc-99m 주사액을 한 방울 떨어뜨리고 발색을 표준 색상표와 대조하여 pH를

측정한다. 적당한 pH의 범위는 4.5 ~ 7.5(미국약전 24)이다.

3. 무균검사

주사제에는 세균 등 미생물이 들어 있지 않은 무균상태이어야 한다. 무균상태라 함은 병원성이건 비병원성이건 살아있는 생명체는 어떠한 형태로든 없어야 함을 의미한다. Tc-99m 주사액은 방사성의약품으로 방사선을 방출하기 때문에 방사성의약품의 규정에 따라 일정반감기가 지난후 확인한다.

세균오염 검사는 일반세균과 장내세균 및 호기성, 혐기성세균의 유무를 알아보기위해 혈액한천배지 (Blood agar plate), 맥콘키 한천배지 (MacConkey agar plate), 티오글리콜레이트 액체배지 (Thioglycolate broth media)에 접종후 35℃ 항온 배양기에서 각각 24시간, 72 시간 동안 배양한다. (Grillengerger KG, 1997) 배양종료후 세균집락 (colony)형성을 육안으로 확인한다.

4. 발열성물질 검사

주사제에 있어서 중요한 정도관리 중 하나는 발열성물질 (pyrogen) 시험이다. 발열성물질의 본질은 내독소 (endotoxin)와 같은 미생물의 대사산물 또는 죽은 미생물이다. 인체에 주사 후 대체로 45분에서 90분 사이에 갑자기 오한을 일으키고 열을 내며 3 ~ 4 시간 지속되지만 치명적이지는 않다. 대한약전에는 10 ml 이상의 모든 정맥 주사제는 따로 규정이 없는 한 발열성물질 시험에 적합하여야 한다고 되어있다. 이 실험에는 LAL 검

사법 (Limulus ameobocyte lysate test)을 이용한다.

LAL 검사에 사용되는 시약은 horseshoe crab의 혈액 세포에서 얻은 특정 단백질로 이는 발열성물질과 만나면 응고하는 성질이 있다. 이 시험방법은 표준검체와 대조관찰하여 판독하는 것이다. 검체 적량을 LAL 시험용 시험관에 넣고 양의 검체와 음의 검체를 각각 다른 LAL 시험용 시험관에 넣고 37℃에서 1시간 동안 반응시킨후 응고되는 정도를 비교, 관찰하여 발열성 물질 검사를 한다.

Tc-99m 주사액의 발열성 물질 검사도 미생물검사와 같이 일정반감기가 지난 후 확인한다.

5. 방사핵종 순도

Tc-99m 주사액 중에 Tc-99m가 아닌 다른 방사성 핵종이 있는가를 검사한다. 실제로 존재 가능한 방사성동위원소는 Mo-99 밖에 없으므로 이를 측정하는 것이다.

Tc-99m 주사액을 두께 6 mm의 납 용기에 넣고 용량교정기의 다이알을 Mo-99로 맞춘 다음 방사능을 측정한다. 그러면 Tc-99m의 방사선은 모두 차폐가 되고 에너지가 740 ~ 780 keV인 Mo-99의 방사능만 측정이 된다. 그리고 납용기에서 빼서 용량교정기에 넣고 다이알을 Tc-99m으로 맞춘 다음 방사능을 측정한다. Mo-99의 방사능이 Tc-99m 방사능 1 mCi 당 0.15 μ Ci가 넘지 않아야 한다 (USP 24).

방사핵종 순도 계산 : Mo-99의 방사능 (μ Ci)/Tc-99m의 방사능 (mCi)

6. 방사화학적 순도

Tc-99m 주사액에서 총 방사능중 Tc-99m의 방사능량을 크로마토그래프법으로 확인 한다.

Tc-99m 주사액을 75% 메탄올 (Rf=0.6-0.7) 혹은 아세톤과 2N 염산(80:20) 혼합액 (Rf=0.9)을 전개용매로 하여 여지크로마토그래프법에 따라 전개할 때 과테크네슘산나트륨 반점 이외의 방사능은 총방사능의 5% 이하여야 한다(방사성의약품 규정, USP 24).

방사화학적순도 (%) = 과테크네슘산나트륨의 방사능 × 100 / 총 방사능량

7. 화학적 순도(알루미늄 오염 검사)

Tc-99m 주사액 중에 존재하면 안 되는 화학물질이 있는지 검사한다. 실제로 가능한 물질은 알루미늄 이온이다. Mo-99 Tc-99m 제너레이터는 Mo-99를 알루미늄 나 칼럼

에 흡착시켜 발생기내에 장착시킨 것이므로 정도관리가 잘못되면 칼럼에 불량품이 생길 수 있고, 이 경우 생리식염수에 의해 알루미늄 이온이 용출되어 나올 수 있다. Tc-99m 액에 알루미늄에 존재할 때 Tc-99m sulfur colloid의 경우 침전을 일으킬 수 있으며, 적혈구 표지시 응집을 일으키기도 한다. 따라서 칼럼에서 용출되어 나올 수 있는 알루미늄의 양을 10 µg/mL 이하 (USP 24)로 제한하고 있다. 알루미늄 용출량 검사는 aurotricarboxylic acid를 문헌 시험지를 사용하여 검사한다.

이상으로 핵의학검사에서 가장 널리 사용되는 방사성동위원소인 Tc-99m을 생산하는 Mo-99 Tc-99m 제너레이터에 대한 고찰을 하여 보았다. Mo-99 Tc-99m 제너레이터의 국산화로 앞으로 우리나라 핵의학 및 방사성의약품 산업 발전에 가속이 붙을 것이며, 더욱 더 나아가 W-188 Re-188 제너레이터 등 장래가 촉망되는 다른 제너레이터의 국산화도 성공하기를 기원한다. 