2002 추계학술발표회 논문집
한국원자력학회

의료용 동위원소 제조시설의 GMP 적용 설계 연구

Study on Design of GMP Facility for Radio-pharmaceuticals Production

정원명, 신병철, 이규일, 박진호, 박경배

한국원자력연구소
대전광역시 유성구 덕진동 150

요 약

핵의학용 진단제 또는 치료제로서 사용되고 있는 다양한 형태의 의료용 동위원소의 제조 및 제조공정의 개발연구를 위해서는 방사선 차폐 기능과 의약품 취급을 위한 우수의약품제조기준(GMP: Good Manufacturing Practice)의 요건인 clean room 기능을 동시에 갖춘 시설의 확보가 필수적이다. 본 연구에서는 국내 최초로 GMP 요건을 만족하는 의료용 동위원소 연구 및 제조시설의 확보를 위하여 방사선 차폐 기술요건과 clean room 기술요건을 동시에 만족하는 시설의 설계요건을 정립하였으며, 이를 기준으로 현재 의료용 동위원소 국내 수요 전체의 70~80%를 차지하는 Tc-99m generator 제조와 Ho-166 등의 타 의료용 동위원소의 제조 연구를 목적으로 KGMP 요건을 만족하는 차폐셀 및 clean room 복합시설의 개념을 정립하고, 주요 설계를 수행하여 그 결과를 제시하였다.

Abstract

For production and research for practical use of radio-pharmaceuticals using for medical treatment and diagnosis, the complex facility offer shield and clean environment is basically required for protecting personnel from radiation, and protecting the product from contamination. This facility should be designed to comply with GMP(Good Manufacturing Practice). In this study, technical requirements and guide for hot cell and clean room were investigated, and design concept and requirements of facility for radio-pharmaceuticals handling are suggested. And also, GMP facility for production of Tc-99m generator and other radio-pharmaceuticals(Ho-166 etc.) was designed to comply with this design concept and requirements.

1. 서 론

방사성 의약품은 방사성 동위원소를 핵의학용 진단제 또는 치료제로 사용하기 위하여 제조되는 약품으로서 다양한 방사성 의약품들이 현재 제조 또는 개발되고 있다. 현재 세계적으로 사용되고 있거나 연구개발 중인 의료용 동위원소는 의료용 진단제로서는 Tc-99m(전체 의료용 동위원소 수요의 65-80% 차지), I-131, I-125, In-111, TI-201, F-18, Co-57, Ga-67/68 등이 있으며, 의료용 치료제로서는 I-131, Sr-89, Sm-153, P-32, Ho-166, Re-186/188, Bi-213, I-192, Y-90, Dy-165, Er-169 등이 있다. 이외에도 다양한 의료용 동위원소들을 이용하기 위한 연구들이 활발하다. 이들 의료용 동위원소들은 원자로, 가속기 또는 Cyclotron을 이용하여 생성되며, 개봉 또는 밀봉 선원 형태나 인체 각 기관의 특성에 적합한 여러 가지의 화학물질과 결합된 다양한 형태의 방사성 표지화합물로 제조되어 의약품으로 사용된다.

그러나 방사성 의약품의 제조를 위해서는 방사성 동위원소를 안전하게 취급할 수 있는 방사선 차폐 개념과 의약품의 특성상 인체의 투여에 따른 안전성 확보를 위해서 의약품이 일정 수준 이상의 청정도가 유지, 관리되는 GMP(Good Manufacturing Practice) 개념이 적용된 clean room 시설 및 장비의 확보가 필수적이다. 선진국에서는 GMP 시설에서 제조된 방사성 의약품만이 의료용 진단제 또는 치료제로서 사용하는 것이 가능하다. 그러나 우리나라를 포함한 일부 개발도상국가들은 현재까지 일반 의약품의 경우는 GMP 시설에서 제조를 의무화하고 있으나 방사성 의약품의 경우는 예외적으로 인정하고 있기도 하나, 방사성 의약품도 일반 의약품과 같은 GMP 기준 시설에서의 제조를 의무화하는 것이 세계적인 추세이다. 국내에서도 식약청이 방사성 의약품의 KGMP 적용을 위한 법제화를 추진하고 있으며, 이를 권고하고 있는 실정이나 아직까지 GMP 요건을 만족하는 방사성 의약품 제조시설을 확보하고 있지 못하다..

또한 핵의학용 진단제 또는 치료제로서 사용되고 있는 다양한 형태의 방사성 의약품들의 개발, 특히 기초 기술을 확보한 상태에서 이를 실용화로 이어 주는 제조 공정의 개발연구를 위해서는 방사선 차폐 기능과 의약품 취급을 위한 우수의약품제조기준(KGMP)의 요건인 clean room 기능을 동시에 갖춘 연구시설의 확보가 필수적이다. 방사성의약품은 대부분 반감기가 짧고, gamma 선을 방출하므로 방사성의약품의 취급 시에는 작업자의 방사선 피폭을 막기 위해 방사선에 대한 차폐장치를 가지는 hume hood나 hot cell이 사용되고 있다. 이런 시설들은 방사선 방호의 관점에서는 작업실을 음압(negative pressure)으로 하여 방사성물질의 실외로의 확산을 막는 것이 요구된다. 또한 의약품 품질 보전의 관점에서는 제품에 유해균이 혼합되는 것을 막기 위해 청정한 공기를 도입하여 작업실을 양압(positive pressure)으로 하는 것이 요구된다. 방사성의약품 제조에 있어서는 이 상반된 조건을 합리적으로 해결하여 제품의 품질 보전 및 작업자의 안전에 노력해야 하지만 실제로 시설을 확보하고 운전하여 이와 관련된 기술을 경험하지 않으면 제조기술을 확보하였다고 하기는 불가능하다.

본 연구에서는 국내 최초로 GMP 요건을 만족하는 의료용 동위원소 연구 및 제조시설의 확보를 위하여 방사선 차폐 기술요건과 clean room 기술요건을 동시에 만족하는 시설의 설계요건을 정립하였으며, 이를 기준으로 현재 의료용 동위원소 국내 수요의 대부분을 차지하는 Tc-99m generator를 제조하고, Ho-166 등의 타 의료용 동위원소의 제조를 위한 연구를 목적으로 KGMP 요건을 만족하는 차폐셀 및 clean room 복합시설의 개념을 정립하고, 주요 설계를 수행하여 그 결과를 제시하였다.

2. 연구 내용 및 결과

2.1. 방사선 의약품 제조시설 기준요건

2.1.1. 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 설계되고 설치된다[1].

- 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 activity가 낮은 지역으로부터 높은 지역으로 흐르도록 한다.
- 차폐셀 내부로부터 배기되는 공기는 방사성 물질이 제거되도록 처리하고 activity를 확인한 후에 대기로 방출되도록 한다.
- 차폐셀로부터 배기되는 공기는 순환하여 사용하지 않는 것을 원칙으로 한다.

2.1.2. 의약품 제조시설 기준요건

의약품은 질병의 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방의 목적으로 인체에 투여하는 것으로 사람의 생명과 건강에 직접적으로 영향을 미치게되므로 그 특성에 있어서 안정성과 유효성이 확보되고 보장되도록 제조하여 공급되어야 한다. 따라서 의약 관련법에는 의약품의 제조, 유통, 취급, 공급관리 등의 품질에 대한 규제가 엄격하게 규정되어 있다. 그러나 이것만으로는 그 품질을 사전에 보장할 수 있는 과학적 입증을 할 수 없다는 문제점이 제기되면서 제조에 관한 모든 과정을 조직적이고, 체계적으로 관리함으로서 품질을 보증할 수 있는 기준이 필요하게 되었으며, 이로 인해 GMP 기준 마련되었고 여기에는 제조시설의 기준도 포함되어 있다. 의약품 제조시설의 기본 개념은 다음의 기본 원칙들을 토대로 하여 설계되고 설치되어야 한다[2].

- 제조되는 의약품들이 먼지, 습기, 열, 미세 유기물, virus 등의 주변 외부 물질로부터 오염되지 않도록 격리되어야 한다.
- 제조공간의 격리 및 외부 오염물지로부터의 차단을 위하여 제조시설의 containments는 항상 주변보다 높은 압력을 유지하여야 한다.
- 제조시설의 containments 내부는 일정 수준 이상의 청정도 및 멸균 상태로 항상 유지되어야 한다.
- 제조시설로 공급되는 급기는 공기정화 장치를 통하여 여과, 멸균과정을 거쳐 처리된 청정한 공기만이 공급되도록 한다.
- 제조시설 내 공기의 흐름은 가장 청정도가 높은 지역으로부터 점차 낮은 지역으로 흐르

도록 한다.

- 높은 청정도 유지를 위하여 배기되는 공기의 정화 후 순환 사용을 권장한다.

- 그리고 가능한 제조시설 내에는 작업자의 출입으로 인한 오염을 방지하기 위하여 작업자의 출입이 가능한 최소화되도록 시설의 구조를 갖춘다.

2.1.3. 방사성 의약품 제조시설 기준요건

방사성 의약품의 경우는 앞에서 기술된 방사선 차폐시설의 방사선으로부터 작업자 및 주변 환경을 보호하기 위한 차폐 개념과 의약품 제조시설의 제조되는 의약품의 안전성과 안정성 확보를 위한 외부의 오염 물질로부터 격리해야 하는 개념을 모두 만족시켜야 하나 두 시설에서 요구되는 개념이 상충되고 있다. 특히 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 방사성 의약품의 경우는 방사선 차폐를 위한 요구조건과 의약품의 GMP 기준이 상충되는 경우 공학적 설계에 의해 수용이 가능한 개념을 적용하여 다음의 기본 원칙들을 토대로 하여 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 처리 후 activity를 확인한 후에 대기로 방출되도록 한다.

- Containments의 압력 유지와 관련하여 차폐셀의 부압(negative pressure) 요구조건과 의약품 제조시설의 양압(positive pressure) 요구조건의 상충은 다중 containments 개념에 의한 완충 zone을 설정하거나 상대적인 압력차를 유지하는 방법을 이용 공학적 설계 개념으로 조정하여 양쪽 요구조건의 기본 개념이 수용되도록 적용하여야 한다.

2.2. 차폐시설 및 Clean room 설계기준

2.2.1. 차폐시설의 설계기준

방사성 물질을 취급하는 시설은 시설 내 작업자의 방사선 노출을 최소화하고 오염의 확산을 방지하고 오염된 공기의 외부로의 누출을 방지하기 위하여 다중 containment 개념을 적용하고 공기의 흐름을 제어하는 방법으로 오염 정도에 따라서 구역을 구분하고 각 구역의 기능 및 특성에 따라 환기횟수 및 인접 구역과의 차압기준 등을 설정하게된다.

일반적으로 방사성 물질을 취급하는 시설에서의 구역 구분은 Table 1에 표기된 내용과 같이 4개의 지역으로 구분되며, 각 구역별로 허용 방사선량, 공기오염도를 구분하여 설계하고, 관리하도록 하고 있다. 작업자들이 상주하는 정상운전구역(7000 zone)에서의 방사선량은 0.01 mSv/hr, 작업구역(8000 zone)에서는 0.15 mSv/hr 이하로 유지되는 것을 기준으로 차폐설계가 수행된다[3].

그리고 차폐셀의 환기설비 기준은 Table 2에 표기된 내용과 같이 공기흐름은 오염의 누적 방

지를 위하여 one-through로 하고, 환기회수는 20회/시간, 차압은 -15~-25 mmAq를 기준으로 하며, 배기되는 공기는 2중의 HEPA filter를 거치도록 설계된다.

2.2.2. Cleam room 설계기준

의약품 제조시설에서의 GMP 기준의 clean room 설계기준은 의약품의 종류별로 어느 수준의 청정도와 멸균 또는 무균 상태로 유지하고 관리하는 것으로서 의약품 제제를 취급에 있어서 제조시설의 청정도를 의약품의 종류별로 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 각 국이 준용하고 있다[4].

멸균을 요하는 의약품 제제를 취급하는 시설에서의 세균 오염에 대한 4가지 등급별 제한 기준치는 아래 Table 3에 표기된 내용과 같다. 여기서 Grade A 지역은 무균 조건을 요하는 vial, ampoule 등에 무균 의약품 제제를 주입하는 매우 주의를 요하는 지역으로 공기흐름이 층류로 유지되고, 작업 지역에서의 공기의 유속도 0.45m/s±20%(권고 수치)로 일정하게 유지되어야 하는 지역을 의미한다. Grade B 지역은 Grade A 지역의 주변 지역 및 Grade A 지역에서 작업을 위한 준비지역을 Grade C와 D 지역은 멸균 의약품 제제를 제조하는 과정에서 무균 조건을 요하지 않는 일반 작업 구역을 의미한다[5].

그리고 멸균을 요하는 의약품 제제를 취급하는 시설에서의 부유 입자들로 인한 오염에 대한 4가지 등급별 제한 기준치는 Table 4의 내용과 같다. 여기서 'at rest'는 작업조건 하에서 작업종사자가 시설 내에 없는 상태에서 약 15-20분 동안 (권고 수치) clean-up을 한 후에 측정되는 수치를 의미하며, 'in operation'은 작업종사자가 시설 내에 있는 상태에서 측정되는 수치를 의미한다. Grade A 지역은 작업에 들어가는 시전에서 즉시 유지되어야 하는 수치이다.

그리고 이상의 부유 입자가 존재하는 조건을 유지하기 위해서는 Grade A 지역은 정제된 공기만을 일정한 유속(0.45m/s±20%)으로 층류로 공급하여야 하며, Grade B,C,D 지역의 조건을 유지하기 위해서는 환기횟수 20회/시간 이상으로 HEPA filter를 거친 공기를 공급하여야 유지가 가능하다.

Clean room의 규격은 전세계적으로 미연방 290E 규격을 사용하며, Table 5에 표기된 내용과 같다. 그리고 Bio Clean Room의 규격은 미항공우주국(NASA) 규격 NHB 5340.2 을 사용하며, Table 6에 표기된 내용과 같다. 여기서 청정도 등급은 $1ft^3$ 에 포함된 0.5㎛의 입자수를 나타내며 $1ft^3$ 에 1,000개 이하면 Class 1,000 이라고 합니다[6,7,8].

국내에서 적용하는 KGMP에서 규정하고 있는 의약품 제조를 위한 작업환경 관리구역에 따른 청정도 관리 및 시설기준은 Table 7에 표기된 내용과 같다[2]. 그러나 국내에는 아직까지 방사성의약품에 대한 GMP 시설기준이 별도로 마련되어 있지 않고 있으며, 최근 이에 대한 필요성을 인식하고 식약청이 방사성의약품에 대해서도 일반 의약품에 준하는 GMP 시설 기준을 갖출 것을 요구하고 있어 이에 준하는 설계기준의 적용이 불가피하다.

2.2.3. 방사성 의약품 제조시설 설계기준

방사성 의약품을 제조하는 시설은 기본적으로 앞에서 제시된 차폐시설의 설계기준과 GMP에 의해 제시된 clean room 설계기준을 모두 만족할 수 있어야 한다. 그러나 차폐시설에서

요구하는 오염의 확산을 방지하기 위한 부압 유지를 위한 시설기준과 clean room에서 요구하는 청정도 유지를 위해 주변보다 양압을 유지하여야 하는 시설기준이 상호 상충하고 있다. 따라서 이를 공학적으로 해결하기 위하여 방사성 물질을 직접 취급하게되는 차폐셀과 인접 구역을 같은 청정도(clean class)로 적용하여 상호 공기의 흐름이 있더라도 기준 청정도 유지에 문제가 없도록 하고, 차폐셀 내부는 인접 구역에 비해 -20~-25 mmAq의 부압을 유지하여 차폐시설의 설계기준을 만족할 수 있다. 차폐셀 내에서 부분적으로 높은 청정도의 유지가 필요한 경우에는 기술적으로 제어가 가능한 최소한의 상대적 양압(-2~-3 mmAq)을 부여하여 청정도를 유지하는 방법을 적용함으로서 차폐시설과 clean room 시설의 상충되는 설계기준을 해소할 수 있다.

2.3. 방사성 의약품 제조시설 설계

방사성 의약품 수요 대부분을 차지하는 Tc-99m generator의 국내 수요를 충당하기 위한 제조시설(규모 100 Ci/batch)과 Ho-166 등의 제조 연구를 위한 기반시설을 한국원자력연구소 동위원소 생산시설 내에 확보하기 위하여 본 설계연구를 수행하였으며, 국내에서 처음으로 앞에서 제시한 KGMP에서 요구하는 시설기준에 부합한 설계기준을 적용하였다. 특히, Tc-99m의 경우 주사제로 사용되므로 이에 준하는 청정도 및 무균 조건이 유지되도록 설계되었다.

2.3.1. Tc-99m 제조공정 개념 설정

현재까지 국내에서 연구된 Tc-99m 제조공정개발[9]을 기준으로 dry type을 대상으로 부품 및 시약 준비공정 - Mo-99 용액 전처리 및 loading 공정 - Generator 조립 및 packing 공정으로 구분하여 Fig. 1에 표기된 내용과 같이 설정하였다. 이를 기준으로 작업 특성을 고려하여 hot cell 내 작업과 clean bench 작업으로 구분하고, 각 작업구역의 기준 청정도를 Fig. 2에 표기된 내용과 같이 설정하였다.

2.3.2. 제조시설 배치 및 Flow path

제조시설의 배치는 각 실의 기능 및 특성상 요구되는 청정도를 효과적으로 유지, 관리하기 위한 기술적인 내용을 고려하여 Fig. 3에 표기된 내용과 같이 전체 지역을 5개 실로 분리하였으며, 가장 중요한 제조 및 품질관리실(B)를 중심으로 양쪽에 다른 실들을 배치하여 완충 지역으로 활용함으로서 제조 및 품질관리실(B)에서 요구되는 청정도가 효과적으로 유지, 가능하도록 하였다. 제조 및 품질관리실(B)은 실제 방사성 의약품의 제조를 수행하는 지역으로서 4개의 납 차폐셀이 설치되며, 이 중 3개가 Tc-99m 제조를 위해 활용된다.

그리고 제조시설 내 flow path는 작업자, 방사성 물질, 멸균을 요하는 부품, 멸균을 요하지 않는 시약 및 부품으로 구분하여 Fig. 4에 표기된 내용과 같이 설정함으로서 제조공정을 효과적으로 운영 할 수 있도록 고려하였다.

2.3.3. 실별 청정도 및 압력 조건

환기계통 또한 방사능 구역 구분에 따라 방사능 구역에서는 항상 대기압 보다 낮은 압력을 유지하여 오염도가 높은 지역으로부터 낮은 지역으로 공기가 역류하는 것을 방지토록 되어 있다. 따라서 기존시설에 형성된 환경조건을 최대한 활용하는 방안으로 평면계획 확정에 따른 밀폐 및 청정조건을 갖추기 위해서 기존시설의 벽체 및 천장에 panel을 부착하여 전밀폐 구조를 이루

고 기존 급기설비의 잉여 급기량을 활용하여 추가적인 제진장비로써 청정도를 유지키로 하며, 별도의 급기설비 없이 독립된 배기설비만으로 GMP 시설을 구성하도록 하였다.

의약품 제조시설의 청정도는 산업용의 부유 미립자가 차지하는 미립자 수의 개념보다는 낙하균 또는 부유균의 최대치 개념이 적용되는 관계로 균의 방제 등 청정도 유지, 관리 측면의 조성이 중요시된다. 따라서, 통상적으로 무균제제의 무균작업 관리 구역이 청정도 등급 1B에 해당되는 B실(제조 및 품질관리)은 Class 10,000을 유지하기 위해 환기횟수가 20~30회/Hr 정도 유지되어야 하고 온도는 23±2℃, 습도는 50±5%를 유지하여야 한다.

청정도 관리를 위한 실내압은 청정도가 높을수록 양압이 유지되어 제품의 청정도가 유지되지만 방사선 구역의 경우 방사성물질의 외부누출을 방지키 위한 부압 유지가 필수조건이 된다. 따라서, 부압에 따른 차압을 유지하는 것을 전제로 설계하였다.

A실(제균 및 포장)과 B실(제조 및 품질관리) 사이에는 Showering Type의 Pass Box를 설치하여 외부의 오염원이 Clean Room으로 유입되는 것을 방지하기 위해 양쪽 Door에 Interlock을 하여 청정도를 유지하고, A실 및 B실은 급기량 보다는 배기량을 많게 하여 음압을 유지함으로써 방사선 관리시설에서 요구하는 조건이 유지되도록 하였다.

각 실별 청정도 및 차압 기준조건은 Table 8에 표기된 내용과 같이 설정하였으며, 설정치의 유지를 위하여 환기계통을 Fig. 5에 표기된 내용과 같이 구성, 설계하였다.

3. 결 론

본 연구에서는 국내 최초로 GMP 요건을 만족하는 의료용 동위원소 연구 및 제조시설의 설계요건을 정립하였으며, 이를 기준으로 현재 의료용 동위원소 국내 수요의 대부분을 차지하는 Tc-99m generator를 제조공정을 대상으로 KGMP 요건을 만족하는 차폐셀 및 clean room 복합시설의 개념을 정립하고, 주요 설계를 수행하였다.

- GMP 시설기준 준수(청정도, 세균.박테리아 및 오염물질 증식 및 축적 방지) 및 원자력법의 규제기준 준수 (피폭선량 및 배기 공기 감시 및 제어)
- 방사성 의약품의 제조시설의 설계 기준 중 원자력법과 KGMP 시설기준의 상충되는 내용에 대한 공학적 설계개념 설정
- Containment 압력은 차폐셀의 부압 조건을 우선 적용하고 청정도 유지를 위한 양압조건은 multi-barrier 개념의 완충 Zone을 설치, 상대적 양압조건 유지
- 청정도 class 100 / class 10,000 / class 100,000 유지되는 Tc-99m gnerator 제조시설(국내 수요 전량 충당) 설계 완료

감사의 글

이 연구는 과학기술부 주관으로 추진중인 원자력연구기반확충사업의 일환으로 수행된 연구결과입니다.

참고문헌

1. ANS, Design Guides for Radioactive Material Handling Facilities and Equipment, 1988.
2. KGMP 해설서, 보건복지부, 1998.
3. 한국방사성동위원소협회, 원자력관련고시집, 2001.
4. TRS 36th Report, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 14. JUL. (1999).
5. WHO GMP, 'Guide to good manufacturing practices for phamaceutical products', (1992).
6. FDA GMP Part 210/211-Current good manufacturing practice
7. 미국연방규격(U.S. Federal Standard) 209E, 1992.
8. 미국항공우주국규격(NASA Standard) NHB 5340.2
9. 박진호 외 'Fission Mo-99 생산기술개발' (KAERI-RR-2008/99)

Table 1. Zone classification in radioactive material handling facility.

구역	구역설명	선량(mSv/hr)	공기중 허용오염도	표면 허용오염도	접근시간
6000 (White)	비제한구역 (사무실)	$\leq 6.25\times10^{-3}$	-	-	비제한
7000 (Green)	항시 출입구역 (정상운전구역)	$\leq 1\times10^{-2}$	$\leq$ 1 *(MPC)air	$\leq$ 1 MPC	40시간/주
8000 (Amber)	출입 통제구역 (일시운전구역)	$<$ 0.5	$\leq$ 20(MPC)air	$\leq$ 10MPC	제한시간
9000 (Red)	출입 제한구역 (Hot Cell 내부)	$\geq$ 0.5	$>$ 20(MPC)air	$>$ 10MPC	-

Table 2. Design basis for ventilation system in hot cell.

항 목	설계 기준	비 고
환기 방법	One-through	오염 누적 방지
환기 횟수	20 회/시간	정상운전
내부 압력	-25 mmAq	오염물질 누출 방지
Filter bank	급기: HEPA, 배기: HEPA	배기는 HEPA 2중 설치
선속도	5 m/sec	Hot cell door 개구면

Table 3. Limits for microbiological contamination (average value).

Grade	air-sample (cfu/m^3)	settle plates (90mm dia.) (cfu/4hr)	contact plates (55mm dia.) (cfu/plate)	glove print (5 fingers) (cfu/glove)
A	〈 3	〈 3	〈 3	〈 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* cfu : colony-forming units

Table 4. Maximum permitted number of particles/m^3 equal to or above.

Grade	at rest		in operation	
	0.5 ㎛	5 ㎛	0.5 ㎛	5 ㎛
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	not defined	not defined

Table 5. Particle population limits vs size.

CLEAN CLASS		PARTICLE POPULATION LIMITS vs SIZE									
		0.1㎛		0.2㎛		0.3㎛		0.5㎛		5㎛	
S.I.	USA	PER m^3	PRE ft^3	PER m^3	PRE ft^3	PER m^3	PRE ft^3	PER m^3	PRE ft^3	PER m^3	PRE ft^3
M2.5	10	12,000	350	2,650	75.0	1,060	30.0	353	**10**	-	-
M3		35,000	991	7,570	214	3,090	87.5	1,000	28.3	-	-
M3.5	100	-	-	26,500	750	10,600	300	3,530	**100**	-	-
M4		-	-	75,700	2140	30,900	875	10,000	283	-	-
M4.5	1,000	-	-	-	-	-	-	35,300	**1,000**	247	7.0
M5		-	-	-	-	-	-	100,000	2,830	618	17.5
M5.5	10,00	-	-	-	-	-	-	353,000	**10,000**	2,470	70.0
M6	0	-	-	-	-	-	-	1,000,000	28,300	6,180	175
M6.5	100,0	-	-	-	-	-	-	3,530,000	**100,000**	24,700	700
M7	00	-	-	-	-	-	-	10,000,000	283,000	61,800	1,750

Table 6. Particle and bacteria population limits.

BIO Clean Room (Class)	미 립 자		세 균	
	입 경 ㎛	누적입자수 개 / ft^3 (개/ℓ)	우 유 량 개 / ft^3 (개/ℓ)	침 강 량 개 / ft^3 (개/ℓ)
100	≧0.5	≦100 (≦3.5)	≦0.1 (0.0035)	1,200(12,900)
10,000	≧0.5	≦10,000 (≦350)	≦0.5 (9.9176)	6,000(64,600)
	≧5.0	≦65 (≦2.3)		
100,000	≧0.5	≦100,000(≦3,500)	≦2.5 (0.0884)	30,00(323,000)
	≧0.5	≦700 (≦25)		

Table 7. Clean zone classification in KGMP.

청정도 등 급	Class	해당 작업실	구 조 조 건	환 기 회 수	관 리 기 준
1A	100	-무균조작을 요하는 제제의 원료칭량, 조제, 충전 · 밀봉, 작업대 -무균제제의 충전 · 밀봉,작업대	-Clean booth/bench (1B구역내 설치) -HEPA filter -온습도 조절	층류풍속 수직:약0.3m/sec 수평:약0.45m/sec	-최대생균수 낙하균:1개/시간 (Φ 9㎝) 부유균:1개/㎥ -무균복장
1B	10,000	-무균제제의 작업실 및 무균작업에 필요한 관리구역 -무균작업 전용의 갱의실 및 준비실 (pass box)	-난류형 clean room -pre.+Med.+HEPA filter -양압 -온 · 습도 조절	시간당 20회 이상	-최대생균수 낙하균:5개/시간 (Φ 9㎝) 부유균:20개㎥ -무균복장 -원료 · 자재의 외부소독 반입
2	100,000	-중앙칭량실 -비무균제제의 조제, 충전, 폐색 작업실 -무균제제의 용기 세척실 -반제품 보관소 -직접의 포장작업실	-pre.+Med.+(HEPA) filter -분진이 발생하지 않는 경우: 양압 -분진이 발생하는 경우: 주변양압 및 집진시설	시간당 10회 이상	-최대생균수 (생균수 관리제제 작업실) 낙하균:20개/시 (Φ 9㎝) 부유균:200개/㎥ -전용복장
3	-	-청정도 1 및 2구역을 제외한 작업소 -생약재 전처리 작업소 -일반 포장실 -보관소	-Prefilter	환기	-갱의, 수세 -원료 · 자재의 외부청소 반입

Table 8. Design basis of clean class and differential pressure in facility for Tc-99m generator production.

실 구 분	목 적	청정도 등급	압력 (㎜Aq)	환기회수
A	제균 및 포장	100,000	-3	10
B	제조 및 품질관리	10,000	-5 (-10)[2]	20
C	제균 및 준비실	100,000	-3	10
D	갱의실	10,000	+5	20
E	탈의실	100,000	+3	10
Hot Cell No. 1	일반 실험 또는 분석	10,000	-25[3] (-22)	20
Hot Cell No. 2	동위원소의 Conditioning	10,000	-25	20
Hot Cell No. 3	분배 및 충진	10,000 (100)[1]	-25[3] (-22)	20
Hot Cell No. 4	멸균	10,000	-25	20

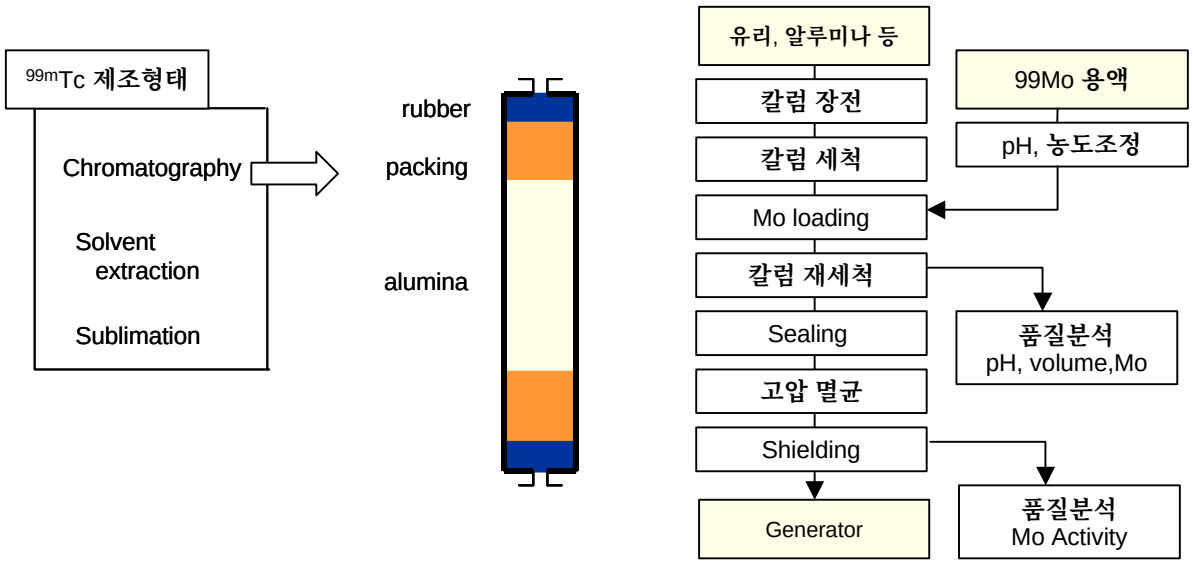

Fig. 1. Process block diagram for Tc-99m generator production.

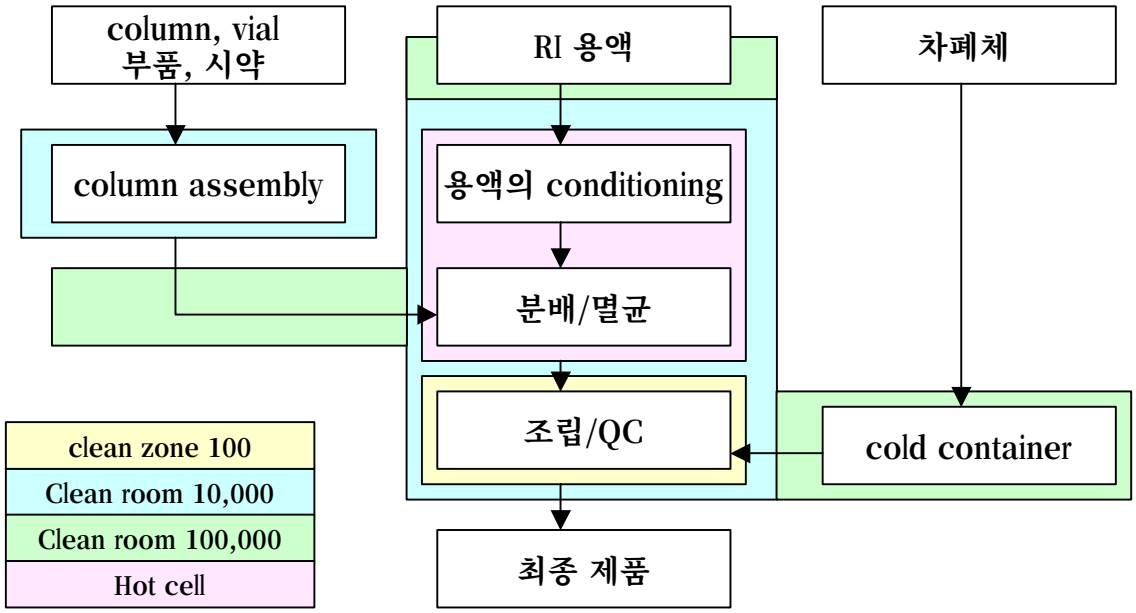

Fig. 2. Work flow diagram for Tc-99m generator production.

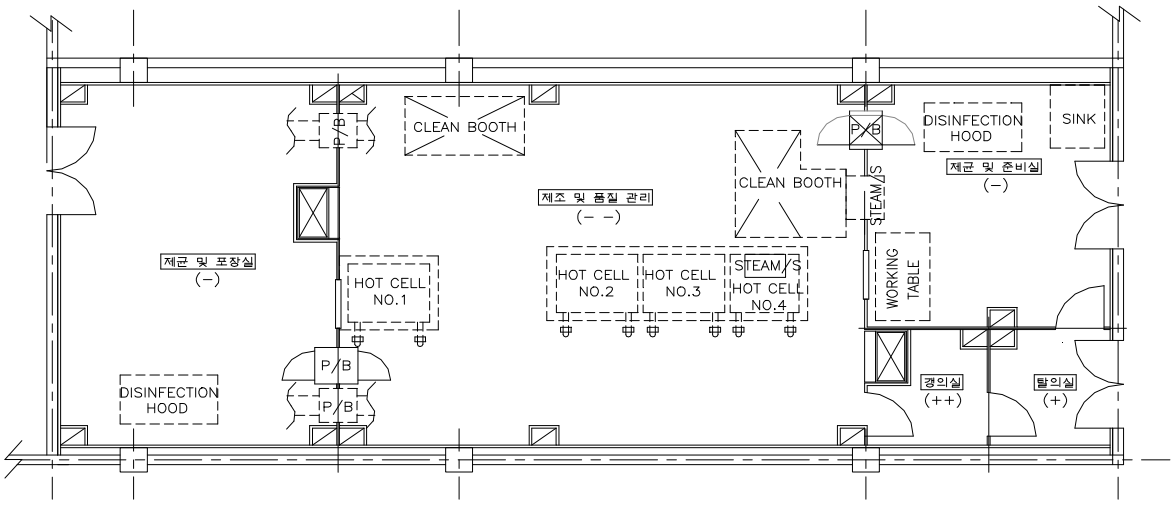

Fig. 3. Room lay-out in facility for Tc-99m generator production.

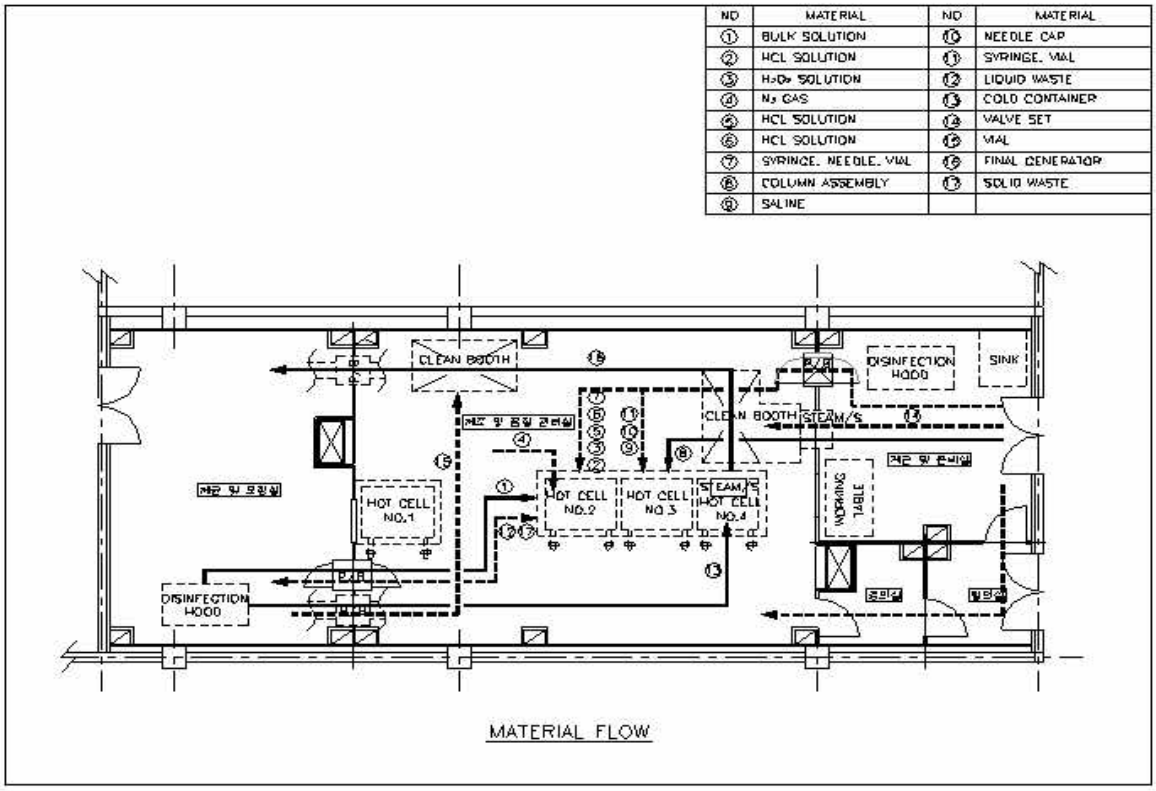

Fig. 4. Flow path in facility for Tc-99m generator production.

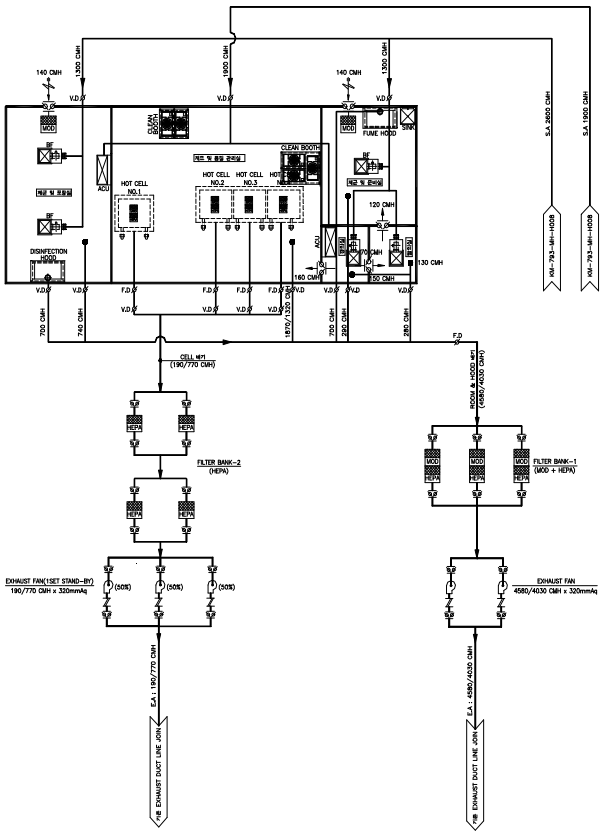

Fig. 5. Ventilation flow in facility for Tc-99m generator production.