JOURNAL OF RADIATION INDUSTRY

Original article

17(4) : 321-326 (2023)
https://doi.org/10.23042/radin.2023.17.4.321

초저온 방사성의약품 운송시스템 개발

조은하[1,*], 이유황[1]

[1]한국원자력연구원 동위원소연구부

Development of Cryogenic Radiopharmaceutical Transport System

Eun-Ha Cho[1,*] and Yoo-Hwang Lee[1]

[1]Radioisotope Research Division, Korea Atomic Energy Research Institute, 989-111 Daedeok-daero, Yuseong-gu, Daejeon 34057, Republic of Korea

Abstract Radiopharmaceuticals that need to be transported in a low-temperature state must satisfy both radiation safety and proper temperature maintenance. However, an efficient transport system considering the characteristics of radiopharmaceuticals that require low temperature maintenance has not yet existed. In order to secure a transportation system for the safe and stable transportation of the radiopharmaceutical ^{131}I mIBG, which requires transportation in cryogenic conditions, we have developed a transportation system that can maintain cryogenic conditions below −60°C for 6 days while stably fixing the inner container. In addition, by applying a data logger that can simultaneously measure the temperature and the dose of radiation, safety and stability in the transportation process can be secured at the same time. The cryogenic transportation system for ^{131}I mIBG will be applied to products currently being supplied, and we expect to dramatically improve the management of cold chain radioactive material transportation.

Key words: Cryogenic transportation system, Radiopharmaceutical, Radioisotope, ^{131}I mIBG

1. 서 론

최근 들어 코로나 시국을 지내며 백신에 대한 수요가 급증하고 이를 수입해서 운송하는 과정에 운송 시 온도 문제로 인한 이슈가 쟁점이 된 바 있다. 이를 보완하고자 정부에서는 콜드체인(Cold-chain)으로 통용되는 냉장/냉동 조건의 운반이 필요한 의약품에 대한 운송기준을 마련하여 적용하고 있으며 이를 토대로 콜드체인 기술을 운용하는 관련 기업들이 성장하고 있다[1,2].

냉장/냉동 운송이 필요한 방사성의약품의 경우 마찬가지로 해당 규정을 적용받아야 하는 상황이다. 하지만 지금까지 방사성의약품만의 특성을 고려한 효율적인 운송시스템은 마련되지 않은 상황이다. 방사성의약품의 경우 작은 바이알 내부에 약액이 들어있더라도 운반을 위해서는 두껍고 무거운 차폐체인 납으로 제작된 용기에 담기게 된다. 이러한 사유로 현재 활용되고 있는 콜드체인용 운송 용기 등 일반적인 의약품을 대상으로 개발된 시스템을 그대로 적용하면 초저온 상태에서의 운송 및 보관이 필요한 방사성의약품의 경우에는 온도 조건을 지속적으로 유지하기가 어렵고 용기의 전도 등으로 인한 파손의 위험으로 방사선 안전사고의 위험도 수반하게 된다.

방사성물질은 콜드체인의 적용이 필요 없는 상온에서 이송이 가능한 물질일지라도 해당 물질의 운송을 위한 용기의 경우 방사선 누출에 의한 위험을 방지하기 위하여 법

http://www.ksri.kr/
Copyright © 2023 by
Korean Society of Radiation Industry
*Corresponding author. Eun-Ha Cho
Tel. +82-42-868-8512 Fax. +82-42-864-1621 E-mail. choeh36@kaeri.re.kr
Received 19 September 2023 Revised 4 October 2023 Accepted 29 November 2023

적으로 다양한 기준들을 규정하고 있다[3]. 여기에 추가로 콜드체인 운송이 필요한 의약품에 요구되는 기준들까지 동시에 적용하기 위해서는 방사성의약품의 특성을 고려한 운송시스템의 마련이 절실한 상황이다.

앞선 내용과 같이 보관 온도에 의해 안정성에 많은 영향을 받아 초저온 상태로 유지되어야 하는 의약품의 경우 운송 과정에서 해당 온도 조건이 안정적으로 유지되도록 해야 한다[4]. 하지만 방사성의약품의 경우 방사선 차폐와 함께 운송 용기의 물리적 건전성을 확보해야 하기에 차폐 용기에 일차적으로 포장되고 완충 용기로 한 번 더 포장이 필요하며 의약품 중에서는 운송 mass가 매우 큰 편에 속하기에 완충 용기에 포장된 상태로 기존의 콜드체인 시스템을 적용하면 수일 이상 초저온 상태를 유지해야 하는 온도 조건을 만족하기가 어렵다. 이러한 사유로 운송에 긴 시간을 필요로 하는 해외로의 수출에도 어려움을 겪고 있다. 또한 수출을 위해서는 여러 운송 수단을 거쳐야만 하는데 단계마다 요구되는 방사선 안전을 담보하기 위한 검사작업을 수행하는 데 큰 비용과 시간이 소요된다[5].

본 연구에서는 이러한 문제들을 해결한 방사성의약품 콜드체인 운송시스템 개발을 수행하였다. 기존 기술의 한계점을 분석하여 극복 방법을 도출하였고 이를 통해 운송 과정에서의 방사선 안전과 물질의 안정성을 동시에 확보할 수 있는 방사성의약품 전용의 초저온 운송시스템을 확보할 수 있었다.

2. 재료 및 방법

초저온 상태에서 높은 안정성을 유지하는 ^{131}I mIBG 운송을 위해, 기존에 방사성의약품 운반을 위해 허가 받은 차폐용 납용기(Fig. 1)와 이를 건전성 있게 유지하기 위한 완충 용기(Fig. 2)는 그대로 사용하고 완충 용기에 포장된 상태로 내용물인 약액을 초저온 상태로 안정적으로 유지할 수 있는 온도 유지용 운송 용기를 제작하였다. 국내 원자력안전법을 고려하여 현재 적절한 운송 용기로 허가되어 사용 중인 완충 용기 포장 상태를 변형하지 않는 조건을 우선적으로 적용하였다. 향후 수출까지 고려하여 장기간에 걸쳐 여러 운송 수단을 활용하여 이동되는 과정에서 파손될 가능성을 최소화하기 위해 일반적으로 스티로폼 용기로 많이 사용되는 EPS (Expanded Polystyrene)를 사용하지 않고 강도가 높으면서도 뛰어난 충격 흡수 능력을 가진

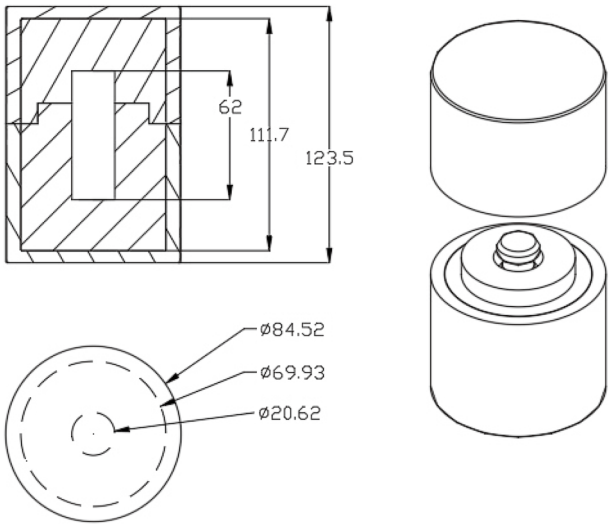

Fig. 1. Drawing of ^{131}I mIBG lead shielding container.

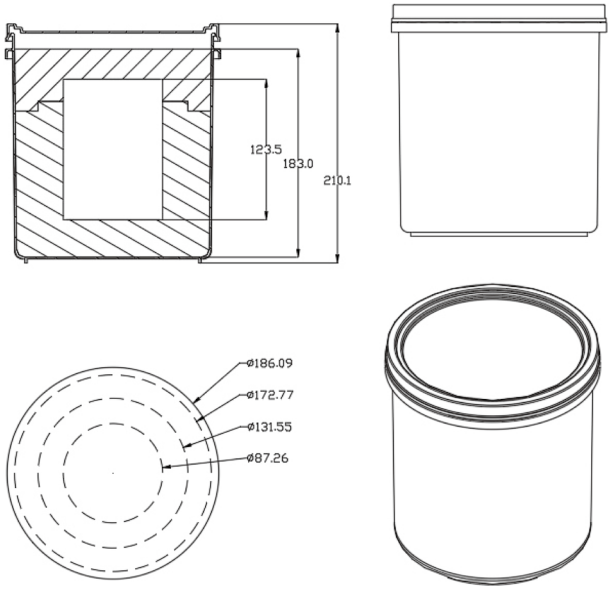

Fig. 2. Drawing of ^{131}I mIBG cushioning container.

EPP (Expanded Polypropylene)를 사용하였다. 전체적인 포장 용기 구성은 하부로부터 1) 단열박스 외부상자, 2) 하부 진공 단열재, 3) 측면 진공 단열재, 4) 단열박스 내부상자, 5) 드라이아이스 블록, 6) 적재물(완충 용기 포장 상태의 약액), 7) 단열박스 내부 뚜껑, 8) 상부 진공 단열재, 9) 단열박스 외부 뚜껑으로 구성된다. 그리고 단열박스 내부상자 내에는 운반 과정 중 적재물의 전도를 방지하기 위하여 칸막이 형태의 내부 벽면을 설치하였다. 이를 통해 초저온 온도를 유지함과 동시에 구조적 안정성을 확보하여 방사

Table 1. Specification of the temperature chamber

Item	Description
Size	• Inner dimension: 1700 × 1000 × 1000 [W × D × H mm] • Outer dimension: 2730 × 1232 × 2210 [W × D × H mm]
Material	• Inner material: SUS304 CP 1.2 T • Outer material: SS41 1.6 T COATING • Insulation: 100 T glass wool
Temperature performance	• Temperature Working range: −30°C ~ + 100°C • Temperature Uniformity: ± 1.0°C • Temperature Cooling: + 20°C ~ −30°C 60 min • Temperature Heating: 20°C ~ + 80°C 60 min
Temperature control	• Touch screen controller (NEX-1200) • Temperature sensor: PT100 Ω
Power	• AC380 V 3 φ 60 HZ 12 KW
Manufacture	• NDK Co., Ltd. Korea

성물질인 약액이 내용물의 전도로 인해 오염을 발생시킬 가능성을 최소화하였다. 의약품의 콜드체인 운반 과정에서 온도 데이터의 수집은 필수화되는 추세이다. 우리는 온도 데이터와 함께 방사성물질에 해당하는 내용물의 특성을 고려하여 "생물학적 제제 등의 제조·판매관리 규칙 제6조"에 부합하는 기존 온도 데이터 수집용 데이터로거에 직독식 방사선량 측정 기능을 추가하여 운송 과정 중 실시간으로 온도와 함께 방사선량 값을 함께 모니터링할 수 있도록 하였다.

본 연구에서는 운송 용기의 제작과 함께 실제로 운송 용기로 활용할 수 있는지를 확인하기 위한 실증 실험을 수행하였다. 우선 모든 적재물과 냉매제가 투입된 용기의 무게 및 이동 용이성을 확인하여 실제 작업자가 운송작업을 수행하는 것이 가능한지를 확인하였다. 이와 함께 운송용기에 대한 국제기준인 ISTA (International Safe Transit Association) 7E에서 정하는 기준으로 여름 환경을 조건으로 수행한 외부온도 변화 내부 영향 측정 실험을 수행하여 운송 용기 개발 초기 목표로 삼았던 −60°C 이하로 144시간 (6일) 유지가 가능한지를 확인하였다. ISTA 7E는 배송되는 개별 포장 제품의 외부온도 노출에 따른 영향을 평가하도록 설계되었고, 외부온도 노출의 영향을 평가하기 위해 고안된 기준이다. "독립형" 프로파일 표준으로 사용할 수 있으며, 일반적인 테스트 및 단열 배송 컨테이너의 인증에 유용한 수단이다. 해당 실험은 (주)엔디케이에서 제작하였고 적절한 밸리데이션이 수행되어 있는 항온 챔버 (Table 1)를 활용하였고, 온도기록계는 Madgetech (USA)의 제품 (Table 2)을 사용하였으며 동일한 절차로 2회를 반복하여 수행하였다.

Table 2. Specification of the temperature recorder

Item	Description
Temperature sensor	K type thermocouple
Temperature resolution	0.01°C
Temperature accuracy	± 0.5°C/(−80°C to + 30°C)
Dimensions	184 × 66 × 31 mm
Manufacture	Madgetech, USA

3. 결 과

본 연구를 통해 개발되어 제작된 ^{131}I mIBG 초저온 운송용기의 모식도는 Fig. 3과 같다. 내외부 단열박스의 재질은 EPP를 사용하여 운송 중 파손의 위험성을 최소화하였다. 단열박스의 크기는 목표로 하는 온도의 유지 시간에 의해 결정되었다. 목표로 하는 −60°C 이하로 144시간 (6일) 유지를 가능함과 동시에 작업자가 직접 수행하는 운반 과정이 가능해야 하므로 기능을 발휘하는 범위 내에서 최소의 크기로 제작하였다. 제작 결과 외부 박스의 크기는 외경 기

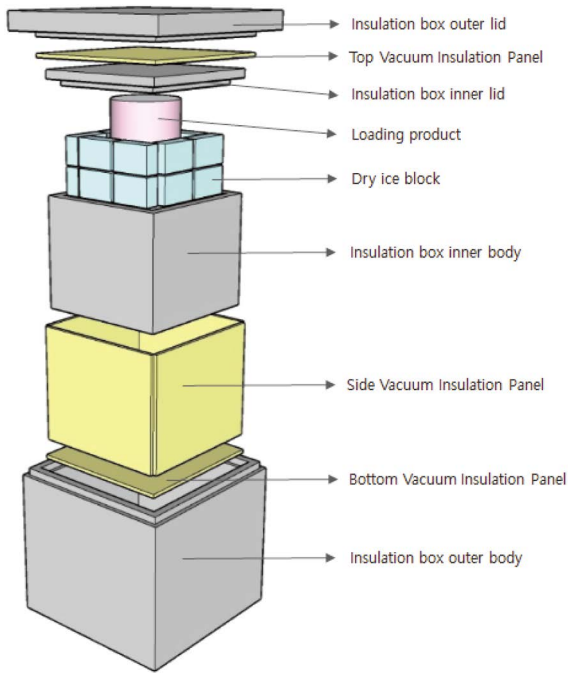

Fig. 3. Schematic diagram of transport container for cryogenic radiopharmaceuticals.

준 가로, 세로 길이를 490 mm로 하고 48 mm의 두께로 단열재가 구성되어 내측 길이는 394 mm로 제작하였다. 높이는 445 mm이며 뚜껑이 장착될 시의 높이는 470 mm이다. 내부 박스는 외경 기준 가로, 세로 길이를 360 mm로 제작하였고 단열재의 두께는 27 mm로 하였다. 높이는 307 mm이며 뚜껑이 장착될 시의 높이는 330 mm가 되도록 제작하였다. 내부 박스 내에는 적재물의 전도를 막기 위해 적재물을 감싸주는 사각 형태의 칸막이가 존재하도록 하였다. 내부 박스 중심부에 위치하는 20 mm의 두께의 칸막이는 가로, 세로 내측 길이 기준 174 mm이고 140 mm의 높이로 제작하였다(Fig. 4). 원통형의 적재물 직경과의 이격은 5 mm 이내이기에 전도 위험성을 최소화할 수 있었다.

적재물을 제외한 내외부 단열박스 및 진공 단열재의 무게는 4 kg 내외로 측정되었다. 운송 용기의 최종 적재 무게 산출을 위해서는 내외부 단열박스 외에 6 kg 정도의 적재물이 포함되어야 하고 추가로 냉매로 사용하는 드라이아이스의 무게가 고려되어야 한다. 드라이아이스는 기본적으로 30 kg 1개의 대형블록을 48조각으로 나눈 블록형의

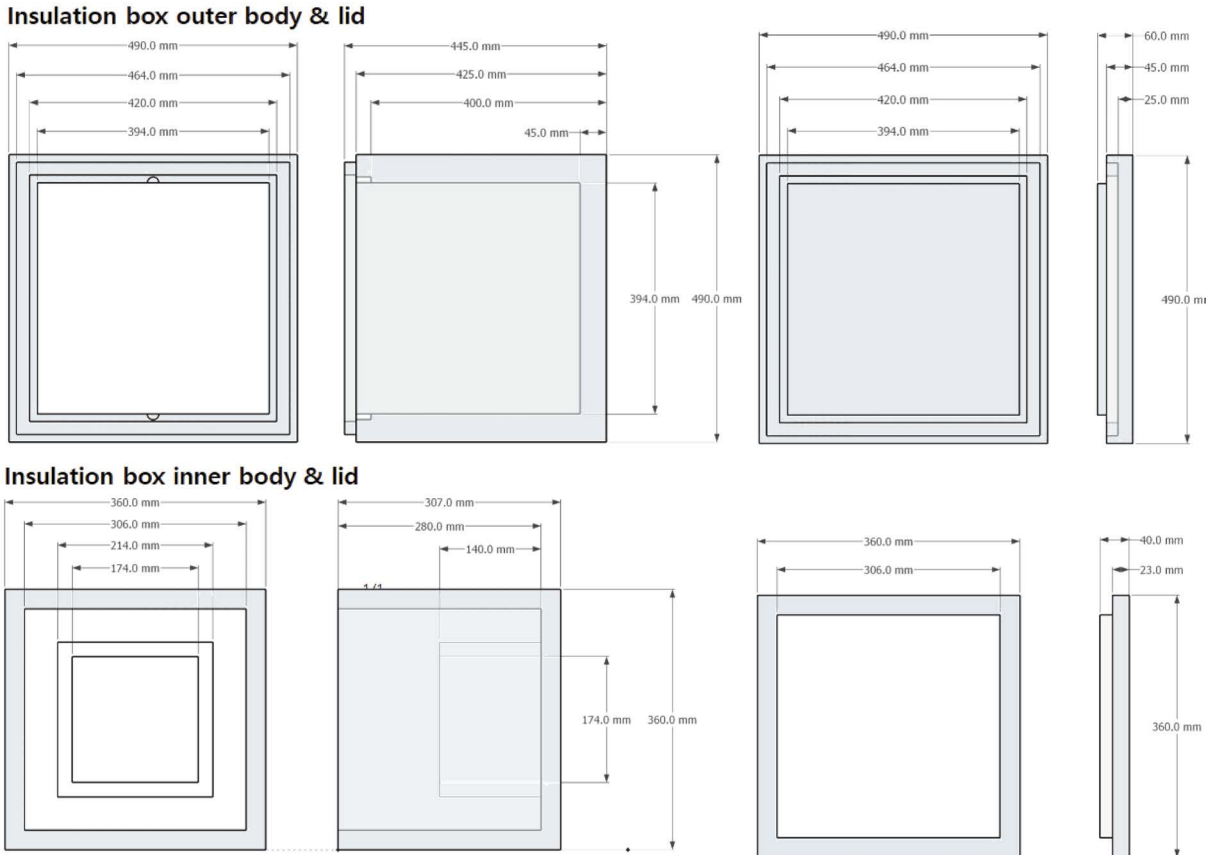

Fig. 4. Design drawing of ^{131}I mIBG cryogenic transport container.

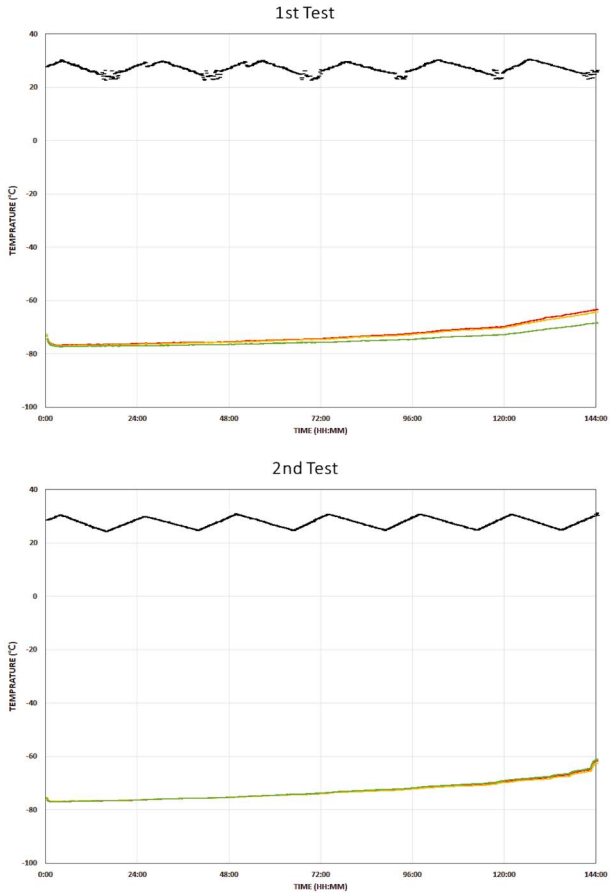

Fig. 5. The results of cryogenic transport container temperature batch tests. (BL) outside air temperature, (RE) sample 1, (YE) sample 2, (GR) sample 3.

제품을 사용한다. 드라이아이스의 특성상 매번 정확히 일치한 크기의 블록을 사용하기는 어렵기 때문에 편차가 발생하게 되는데 이를 고려하면 31개 내외의 드라이아이스 블록(약 19 kg)이 용기 내에 적재될 수 있었다.

포장 과정은 1) 적재물 준비, 2) 외부 단열박스 하부에 진공 단열재 장착, 3) 외부 단열박스 내부 측면에 진공 단열재 삽입, 4) 내부 단열박스 삽입, 5) 내부 단열박스 중앙부에 적재물 삽입, 6) 적재물 측면에 드라이아이스 적재, 7) 적재물 상부에 드라이아이스 적재, 8) 내부 단열박스 뚜껑 장착, 9) 내부 단열재 상부로 진공 단열재 상부 패널 덮어줌, 10) 외부 단열박스 뚜껑 장착의 순서로 진행하였으며, 최종 포장된 운송 용기의 외부 길이가 500 mm를 초과하는 면이 없고, 최종 무게도 30 kg을 넘지 않기에 작업자가 최종 운송 용기를 운송 수단에 적재하는 과정을 수작업으로 수행하는 것이 가능함을 확인하였다.

운송 용기의 온도 유지 성능 확인을 위해 온도분포 시험을 수행하였다. 드라이아이스 블록 31개를 적재하였고 우리나라 여름 기온을 고려한 외부온도 조건에서 동일한 과정의 시험 2회를 반복하여 수행한 결과 용기 내부의 온도가 144시간 동안 −60°C 이하로 유지됨을 확인할 수 있었다. 1회차 시험에서 144시간 동안 외기온도는 최저 22.60°C에서 최고 30.50°C (평균 27.11°C)로 측정되었다. 용기 내부의 온도는 포장 당일 최저온도가 −77.40°C로 측정되었고 144시간이 지난 시점의 최고 온도가 −63.30°C로 측정되어 −60°C 이상으로 측정되는 일탈 현상의 발생 없이 안정적으로 유지됨을 확인할 수 있었다. 2회차 시험에서는 144시간 동안 외기온도는 최저 24.30°C에서 최고 31.10°C (평균 27.68°C)로 측정되어 1회차보다 조건이 악화된 상황이었음을 확인하였다. 하지만 용기 내부의 온도는 포장 당일 최저온도가 −77.00°C로 측정되었고 144시간이 지난 시점의 최고 온도가 −61.10°C로 측정되어 1회차 시험과 마찬가지로 −60°C 이상으로 측정되는 일탈 현상의 발생 없이 안정적으로 유지됨을 확인할 수 있었다 (Fig. 5).

4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 안정성을 유지하기 위해 초저온 상태로 운송되어야 하는 방사성의약품 ^{131}I mIBG의 운송 용기를 설계하여 제작하였고, 목표 기준인 −60°C 이하로 144시간 지속 여부를 검증하는 시험까지 시행하였다. 이와 함께 추가로 방사선량의 측정이 가능한 데이터로거를 통해, 운송 중 방사성의약품 자체의 안정성과 함께 방사성의약품으로 인한 외부 방사선 안전까지 실시간으로 동시에 모니터링할 수 있는 시스템을 개발하였다. 방사성의약품은 방사성물질에 대한 취급상의 어려움으로 인해 제한적으로만 사용됐으나 최근 들어 맞춤형 치료시장의 성장으로 인해 새로운 약들이 개발되며 관심이 증가하고 있다[6-8]. 이와 함께 최근 코로나 사태를 겪으며 백신 운반이 주목받으며 이슈화된 사례가 있었는데, 이러한 상황을 겪으며 의약품의 콜드체인 운송에 대한 중요성이 주목받고 관련한 규제 지침들이 새롭게 마련되어 시행되고 있다[9]. 운송 과정에서의 온도 유지는 의약품의 안정성에 영향을 주는 요소이며 유효기간의 결정에 중요한 요인으로 작용한다[10]. 현재 허가 받은 ^{131}I mIBG의 유효기간은 3일이다. 3일의 기간은 수출에 필요한 운송 시간을 확보하기 어렵기 때문에

^{131}I mIBG는 국내 공급으로만 제한되어 사용되고 있다. 하지만 우리는 본 연구를 통해 −60℃ 이하로 144시간 지속 가능한 운송시스템을 확보하게 되었고, 추가적인 운송밸리데이션 및 운송 과정에서의 안정성 시험을 시행하여 ^{131}I mIBG의 유효기간도 조정이 가능할 것으로 기대하고 있다. 유효기간의 조정은 수출 산업화와 직결될 수 있는 사항이기에 본 연구의 결과는 ^{131}I mIBG를 포함한 초저온 운송이 필요한 방사성의약품 관련 산업의 성장을 유도할 수 있을 것이다.

사 사

본 연구는 과학기술정보통신부의 한국원자력연구원 연구운영비지원(주요사업비) (523540-23)을 통한 한국연구재단(1711196062)에 의해 지원되었습니다.

참고문헌

1. Yulong W and Xinchun L. 2020. A Novel Drug Quality Control Technology in Cold Chain Logistics Based on Port Transportation. *J. Coast. Res.* **103**(SI):696-700. https://doi.org/10.2112/SI103-142.1.
2. Yihua BY, Katharine TB, Marc BT, Robert GB and John PM. 2021. Grand Challenges in Pharmaceutical Research Series: Ridding the Cold Chain for Biologics. *Pharm. Res.* **38**:3-7. https://doi.org/10.1007/s11095-021-03008-w.
3. Sharma S, Baldi A, Singh RK, Sharma RK and Sharma RK. 2018. Regulatory framework of radiopharmaceuticals: current status and future recommendations. *Res. J. Life Sci. Bioinform. Pharm. Chem. Sci.* **4**:275-90. https://doi.org/10.26479/2018.0403.25.
4. Peng S, Li G, Lin Y, Guo X, Xu H, Qiu W, Zhu H, Zheng J, Sun W, Hu X, Zhang G, Li B, Pathak JL, Bi X and Dai J. 2023. Stability of SARS-CoV-2 in cold-chain transportation environments and the efficacy of disinfection measures. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **13**:417. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1170505.
5. Hem D. 2016. Safe and secure packaging and transport of uranium materials. pp. 405-414. In: Uranium for Nuclear Power (Ian Hore-Lacy), Woodhead Publishing. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100307-7.00015-6.
6. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R and Çapa KG. 2019. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann. Nucl. Med.* **33**:681-688. https://doi.org/10.1007/s12149-019-01376-3.
7. Keam SJ. 2022. Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan: first approval. *Mol. Diagn. Ther.* **26**(4):467-475. https://doi.org/10.1007/s40291-022-00594-2.
8. Ocak M, Toklu T, Demirci E, Selçuk N and Kabasakal L. 2020. Post-therapy imaging of ^{225}Ac-DOTATATE treatment in a patient with recurrent neuroendocrine tumor. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **47**:2711-2712. https://doi.org/10.1007/s00259-020-04725-x.
9. Park JH, Cha YJ, Kim SJ, Lee EJ, Lee JE and Moon HK. 2023. Shelf Life Prediction of Vacuum-Packaged Grilled Mackerel. *Prev. Nutr. Food Sci.* **28**(2):200-208. https://doi.org/10.3746/pnf.2023.28.2.200.
10. Fahrni ML, Ismail IA, Refi DM, Almeman A, Yaakob NC, Saman KM, Mansor NF, Noordin N and Babar ZUD. 2022. Management of COVID-19 vaccines cold chain logistics: a scoping review. *J. Pharm. Policy Pract.* **15**:16. https://doi.org/10.1186/s40545-022-00411-5.