

의약품공장의 공조설비

Heating, Ventilation and Air Conditioning(HVAC) Systems for Drug Plang

자료 | 일본 공기청정기술지 제38권 6호
번역 | 최 철 원 (동서울대학교 교수)

1. 머리말

의약품은 그 사용 목적에 의하여 有效性, 安全性, 安定性이 강하게 요구되는 제품이며 특히 安全性은 제조공정의 영향도 크며 구조·설비에 대한 많은 배려가 필요하다.

의약품제조공장의 공조설비의 계획에 직면하여 건축기준법·소방법·노동기준법 등등의 법규를 촉진시킬 수 있도록 계획함은 말할 나위도 없으려니와 그 외에 JGMP·CGMP·WHO-GMP 등에 대하여 충분히 검토할 계획을 세우는 것이 중요하다.

원료의 반입에서부터 최종 제품의 포장·출하에 이를 때까지 전 제조공정에 대한 이물질의 투입, 분진·미생물에 의한 오염, 다른 의약품으로부터 교반오염을 방지(최소한으로 억제)하는 공조설비를 구축하는 것이 중요하며 공조설비가 藥發第158호에 의한 [제조를 지원하는 시스템]으로서 용역설비 Validation의 대상이 되기 때문에 Validation의 기본구상을 세운 설계·시공·검증·유지하는 것도 불가결하게 되고 있다.

2. 무균제조 공조설비의 특징

무균 제조공장은 고행제제 등의 비무균 제조공장에 비하여 각별한 엄격한 관리기준이 필요하며 특히 미생물오염에 대하여 엄격한 관리가 필요하다.

무균 Zone의 Brake가 없을 경우, 비제조시에도 무균성을 유지할 필요가 있어서 24시간 공조운전을 할 경우가 있다.

정기적으로 실내에서 가스를 넣어 실내에 존재하는 균을 멸균할 경우는, 공조설비도 그에 맞는 시스템을 설치해야 한다. 무균제조에서도 최종단계에서 멸균공정이 있는 제품과 멸균공정이 없는 제품은 실내환경 조건이 다르기 때문에 사전에 충분한 제조공정의 파악이 필요하다.

3. 내복약제 제조 공조의 특징

1) 일반의약품

내복약제의 제조과정에서 원료로부터 제품포장에 이를 때까지 실내에서 노출되는 시간이 길 때가 많아서 실내환경이 제품 품질에 영향을 주기 쉽다. 또 발생분진 처리를 위한 국소배기량이 많아지며, 그 풍량에 맞는 외기량을 도입할 필요가 있기 때문에 공조설비에너지 소비량은 대단히 많다. 소량생산의 경우는 동일 설비로 다른 품종의 제조를 하거나 같은 건물내에서 다른 품종의 제조를 하는 일도 적지 않기 때문에 공조설비는 제품의 교반오염방지를 위한 중요한 인자가 된다. 그러나 공조설비는 Soft 면에서 관리에 따라 크게 좌우되고 제조설비·기기에 따라 제품이 실내공기에 노출되는 과정이 다르기 때문에 공조설비의 조건 및 System 은 사전에 충분한 검토가 필요하다.

2) 미량으로 과민증반응을 나타내는 의약품

미량으로 과민증반응을 나타내는 의약품과 그 외의 의약품과의 공조 시스템은 별개로 해야만 한다. 제조 구역으로부터 일반지역으로 공기의 유출 및 외부로 의약품이 유출되지 않도록 대응하는 것이 필요하다. 공조시스템에서는 일반의약품의 같은 형태의 제조별로 최적의 시스템을 구축하는 것이 중요하다.

4. 실내환경조건

실내환경조건을 유지하는 목적은

- ① 제조에서 제품의 품질, 安定性, 安全性의 확보
- ② 작업자에 대한 쾌적성의 확보 및 작업효율 향상

의 추진의 2가지이며, 상기 항목을 유지하기 위하여 충분한 확인(Validation)(D.V., I.Q, O.Q, P.Q)을 이행할 공조설비의 중요한 요소가 된다.

또한 Validation에 여러 가지 확인·검증을 해야 할 필요가 있으며 그에 대한 필요성을 아래 그림에 나타냈다. (그림 1)

1) 온·습도

청정구역의 온·습도는 작업자로부터 발생하는 오염물 및 불쾌감을 억제하고 정진기에 의한 미립자의 벽·커텐 등의 부착을 방지하는 적절한 온·습도이어야 한다.

또한 원재료나 제품의 변질을 방지하고 생산기기

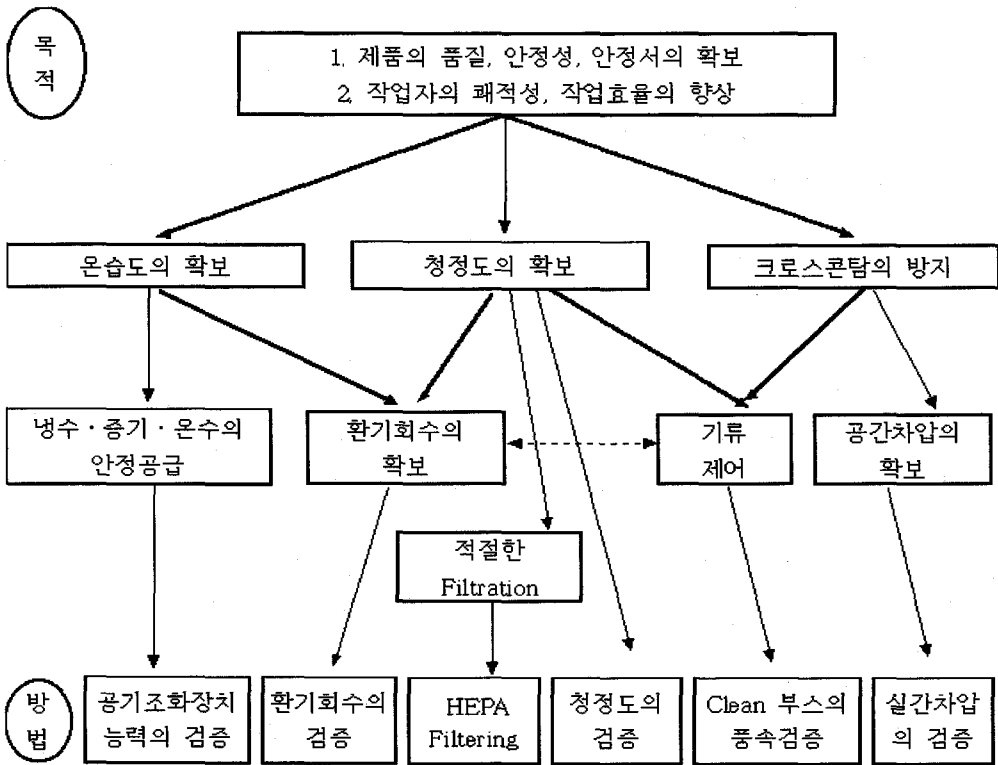


그림 1. 공조 Validation의 목적과 방법

나 기구의 성능과 정도를 유지하고 곰팡이·세균의 발생을 억제하기 위한 적절한 온습도를 유지할 필요가 있다. 특수한 작업장소를 제외하고 통상 22±3℃, 30~50%RH 정도로 온습도를 설정한다. 재료가 흡습성일 경우 특히 충분한 검토를 하여 습도조건을 결정해야 한다.

2) 환기회수(순환회수)와 청정도

실내환기량과 청정도는 밀접한 관계가 있다. 실내청정도는 재순환방식의 경우 실내·외기에 존재하는 미립자가 HEPA Filter 등의 Filter로 제거되어 실내로 송풍되는 순간에 실내에 균일 확산되는 것을 계산한 지표이다. 공중미립자는 물리적으로 볼 때 재료에 이물질로 투입되어 오염이 됨과 동시에, 생물학적으로는 미생물의 매체로서 작용하기 때문에 공기 중에 존재하는 미립자를 효과적인 방법으로 최소한 억제하는 것이 중요하다. 환기수와 실내의 청정도는 커다란 상관을 갖고 있기 때문에 아래와 같이 나타냈다. (그림 2)

청정도의 계산은 실내에서 발생하는 분진량과 외기로부터 함유되어 들어오는 분진농도, 각 Filter의 제거효율, 재순환풍량, 외기풍량의 관수로 계산한다. 특히, 외기에 포함된 분진농도는 설치된 공장의 장소·시간·계절에 의하여도 크게 달라지기 때문에 충분한 검토(사전측정)가 필요하며, 종래부터 상식적으로 여겨지는 Filtration System(Prefilter → 중성능Filter → 고성능Filter(HEPA))을 경우에 따라서 적용하기도 한다.

환기회수에 따라서 실내의 기류분포상태가 현저히 나쁘게 되고 청정공기가 순환되지 않는 Dead Space가 발생할 수도 있다. 환기회수가 5회/h 와 10회/h 경우의 실내환기 상태를 실험한 Data를 그림 3, 그림 4에 나타냈다.

이 Data에서는 실내에 가스를 일정한 농도로 분

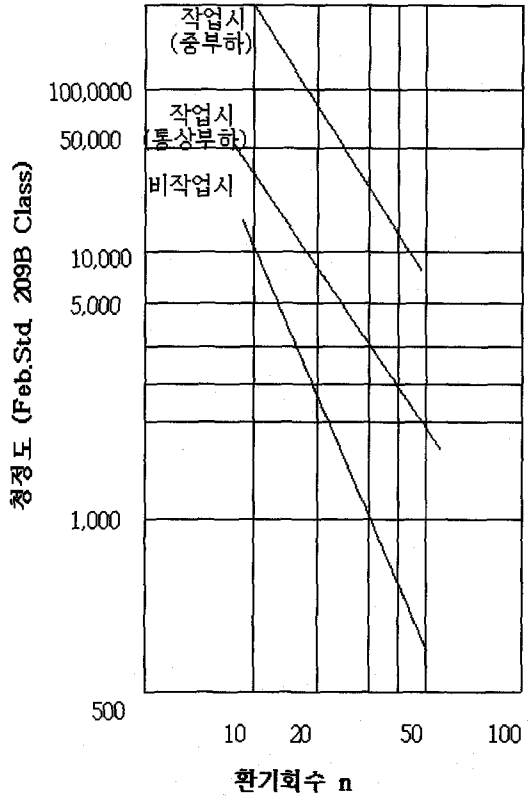


그림 2. 환기회수와 청정도(난류식)

사시켜 그 가스를 포함하지 않은 공기를 송풍하여 실내의 Class 농도의 감쇄를 측정하고 환기상태를 분석한 것이다.

5회/h 환기의 경우(그림 3)은 실내측정점의 가스 농도가 시간의 경과에 따라 감쇄되나 어떠한 시점에서 측정점에 대한 가스농도가 증가하고 있다. 이것은 실내에 Dead Space가 있다는 것을 나타내고 있는 것이다. 20회/h의 경우(그림 4)는 상기와 같은 현상이 일어나지 않고 환기상태가 양호하다는 것을 나타내고 있다. 또한 이 감쇄곡선은 난류Model의 瞬時一樣擴散의 이론곡선과 대부분 일치한다.

그러나 같은 환기회수로 실내에 송풍해도 토출

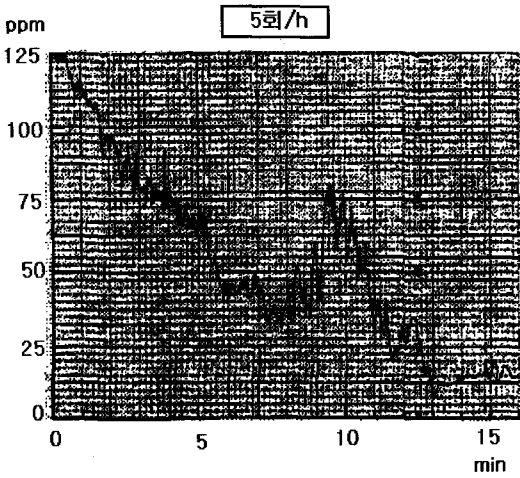


그림 3. 가스농도의 시간변화(환기회수 5회/h)

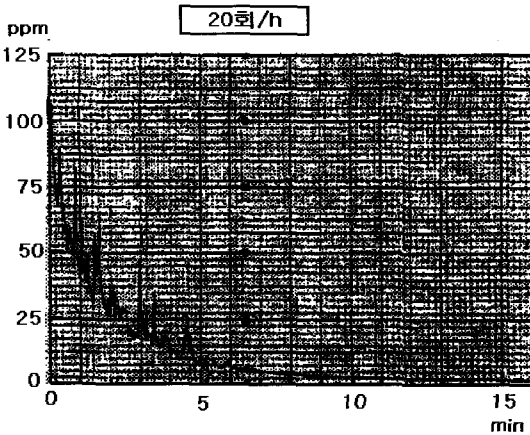


그림 4. 가스농도의 시간변화(환기회수 20회/h)

구·흡입구의 위치·형상·풍속에 의해서 완전히 다른 기류상태가 된다.

예를 들면 청정화된 송풍공기가 실내에 확산하기 전에 흡입되어 작업지역 부근에서 발생한 오염물질의 배출이 일어나지 않을 경우도 발생하기 때문에 실내 기류상태에 대하여 충분히 주의할 필요가 있다.

또한, 무균제가 실내에 노출되는 환경은 WHO-

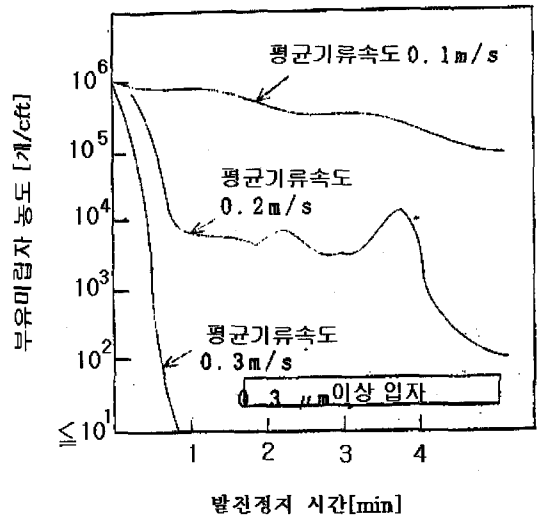


그림 5. 청정도 회복특성의 예

GMP 등에 의해 單一方向流 청정작업구역(Uni-direction Fir Flow)(그레이드A)가 필요하다. 이 구역은 통상 충전기 등 생산기기의 발열체가 있으며 더군다나 형상이 복잡하기 때문에 단일방향류에 대한 악영향의 요소가 많아지므로 충분히 검토하여 풍속을 결정할 필요가 있다.

단일방향류 청정구역 (크린 부스)의 속도는 크린 부스 정지시로부터 청정도의 복원력은 크게 다르다. (그림 5)

각 GMP에 기재되어 있는 단일방향 청정구역의 풍속은 대부분 0.45m/s이나 필자가 조사한 범위에서는 그림 5에 표시한바와 같이 0.3m/s의 풍속이라면 Piston 류가 구축되고 단일방향류가 된다.

실제로 반도체 등의 전자부품공장에서는 Super Clean Room 에서도 0.3m/s 이상의 풍속에서 송풍하는 경우는 대부분 보이지 않는다. 또한, 현재 주요 각국에서도 청정도의 기준을 제정하고 있으며 각국의 규격·단체에서도 각각의 기준을 만들고 있으므로 아래에 소개한다. (표 1)

표 1. 주요국의 청정도 Class 비교

국 명	일 본	미 국	영 국	독 일	프랑스	오트레일리아	한 국	중 국
규 격	JISB9920	FED.STD. 209E	BS5295	VD12083	NEX44101	AS1386	KS	QJ2214
연 도	1989	1992	1989	1990	1981	1989	1991	1991
기준입자(μm)	0.1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.3	0.1 0.5
단 위	P/m ³	P/m ³						
(FED-STD-209E)	1			0			M1	0.1 μm -1
							M10	0.1 μm 5
1	2	M1.5 M2	C	1		0.035	M100	1
10		M2.5	D	2		0.35	M1000	10
	3	M3						
100		M3.5 M4	E or F	3	4000	3.5	M10000	100
1000	4	M4.5 M5	G or H	4		35	M100000	1000
10000		M5.5		5	400000	350	M1000000	10000
	5	M6						
100000		M6.5	1	6	4000000	3500	M10000000	100000
	6		J K	7				
	7							
	8		L					

3) 바람의 흐름, 실간

제조실 및 그 관리구역은 이물혼입, 교반오염의 방지 및 미생물오염방지의 목적으로 각 실내, 작업 구역, 작업구분에 기압차를 설정하여 기류방향을 규제하는 것이 중요하다. 바이오해저드방지나 케미

칼해저드방지(미량으로 과민증반응을 일으키는 의약품의 비산방지 등)시스템에서는 실내를 주변구역보다 더 음압으로 하고 있으나 일반 제조실 등은 실내를 주변구역보다 양압으로 한다. 인접한 2개의 실내공간의 실압차는 양실의 청정도에 의해 다르게

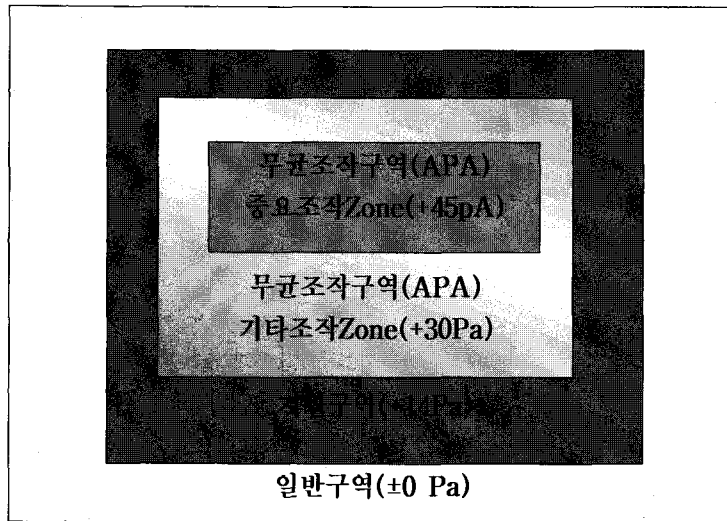


그림 6. 室間差壓 설정의 예

되나 일반적으로 12.25 pa 전후로 설계된다. 室間差壓의 설치예를 아래 그림에 나타냈다. (그림 6)

실내에서 바람의 흐름은 토출구, 국소 배기의 위치, 풍속, 온도에 의해 변화하면 동시에 제조기기의 온도에 의한 대류나 전동기 등의 냉각공기에 대해서 충분히 주의해야만 한다. 또한 작업자에게 기류를 감지시키는 것도 불쾌감을 동반하기 때문에 피해야만 한다.

바람의 흐름과 방향을 확인하는 방법의 예로서 문 등이 닫혀져 있는 가를 확인한 후 스모그를 발생시켜 바람의 흐름을 확인하거나 실의 흔들림을 육안으로 관찰하고 확인하는 등의 방법도 있다.

실압의 측정시에는 구비된 차압계에 의하여 풍속(動壓)이 검지되지 않는 장소에 실압의 검출단을 설치하여야만 한다.

4) 미생물학적 관리

공중부유균 또는 표면부착균의 관리는 무균환경

및 제품제조환경을 구축하기 위한 중요한 사항이다. 무균실과 같은 고도로 청정한 공간의 측정에서 대상물·검출대상 미생물 등에 대한 샘플링에 시간이 짧으면 과소 평가되기도 하므로 적절한 샘플링량의 설정·적절한 채취기기의 선정이 요구된다.

5. 공조설비의 Validation

1) 목적

공조설비 System Validation의 목적은 [공조설비 시스템이 설계사양에 맞고 필요한 제조설비의 환경을 유지하는 능력을 갖추었는가를 실증하고 문장화하는 것이다.]라고 규정되어 있다. 문장화란 Validation의 실시에 맞는 대상이 되는 항목으로 실시계획서·요령서·결과보고서 등의 문장을 작성하는 것이다.

또한 모든 문장과 그 내용은 Validation 책임자의 승인을 받아야만 한다.

2) 설치시 적격성의 확인(I.Q)

I.Q는 하기에 서술한 사항을 검증하고 문장화하는 것을 목적으로 한다. 이 모든 것은 Validation 책임자의 승인 후 실행하고 그 보고서를 작성한다.

a) 유틸리티의 검증

시스템을 유지하는 모든 유틸리티의 목록을 작성하고 그것이 특정 구성요소와 함께 유스포인트에 적절하게 접속되어 있는가를 검증한다.

b) 설비의 특징에 대한 검증

설치된 주요 설비 혹은 구성요소의 목록을 작성한다. 중요한 운전상의 특성의 설비 및 구성요소의 설계상의 특징도 반영시킨다.

c) 구성자재에 관한 검증

중요한 기기나 요소의 구성재료표를 작성·검증한다.

d) 설치에 관한 도면검증

공조기기·기재의 정확한 배치를 나타내는 설치도면을 주의하여 설치상태를 검증한다.

e) 조작·보존관리의 검증

공조설비의 시스템의 조작 및 보존관리에 관한 요령서를 작성하고 전체 기기에 관한 리스트를 작성한다.

3) 운전성능적격성의 확인 (O.Q)

O.Q는 하기에 서술하는 사항을 검증하고 문장화함을 목적으로 한다. 이 모든 사항은 Validation 책임자의 승인 후 실행하고 그에 대한 보고서를 작성한다.

a) 공기조화장치능력의 검증

공기조화장치의 모든 구성요소가 사양에 맞게 제작하여 계산된 정압, 계획된 풍량으로 처리되고 계

획된 냉각·가열·가습능력을 보유하는 가를 검증한다.

b) HEPA Filter의 리크 검증

HEPA Fiter 는 Filter 와 Filter거치대 마감제의 틈새·압착력, 또는 표면의 미세한 손상 등으로부터 리크가 생길 위험성이 있기 때문에 에어로졸에 의한 누설시험을 실시하고 검증한다.

누설시험의 방법 및 합격기준에 대하여는 일본 공기청정협회의 JACA No.24-1989, FDA의 무균제제에 관한 가이드라인, IES의 IES-RP-CC-001 : HEPA Filter에 기재되어 있다. 최신의 IES의 규격은 HEPA Filter를 염두에 두지 않고 반도체 공장 등에 많이 취급되고 있는 ULPA filter를 상정하여 기재되고 있기 때문에 충분한 주의를 하여 Validation 계획서를 작성할 필요가 있다고 본다.

리크테스트중 청정공기의 기류에서 주변의 오염된 공기를 끌어들이어 잘못된 판단이 있을수도 있기 때문에 검증시에는 비닐 등에 의한 유인방지 대책을 행할 필요가 있다.

c) 환기회수의 검증

청정구역의 환기회수가 설계기준에 적합한가를 검증한다.

환기회수를 측정하는 방법에는 ①톨사가스방법, ②단면적 유속법, ③기밀도 측정법 등의 방법이 있다. 통상 단면적 유속법으로 측정하는 것이 일반적이다. 이 방법은 측정대상의 장소으로 공급된 청정공기의 양을 각 토출구에서 풍속을 측정·풍량으로 환산하고 측정장소의 용적을 산출하여 구하는 방법이다.

d) 실간차압의 검증

청정구역 환경내의 차압이 관리준에 적합한가를 검증한다. 차압을 측정하는 방법으로는 ①기준압과 대상실의 압력을 측정하는 방법 ②실간차압을 측정

하는 방법이 있다. 어느쪽의 방법을 택하는가는 실시 계획서에 표기된 방법으로 하는 것이 좋다.

e) 청정도의 검증

작업자가 입실하지 않은 상태로 제조설비가 비가동상태일 때에 시스템이 관리되어진 중요한 환경내에서 계속적으로 정해진 단계의 청정도로 공급되는 것을 光散亂式 計數器(파티클카운터)를 사용하여 검증한다.

청정도를 측정하는 방법으로 JIS B 9920, IES-RP-CC-016.1, 또 Fed.st-209E에도 기재되어 있다.

처음 청정도의 측정도를 개시하기 전에 Dust Counter의 Switch를 측정 또는 대기상태로 하여 놓고 20~60분간 카운터를 예열하여 둔다. 또한 이때, 오염된 공기의 흡입에 의한 초프 및 광진부가 오염되지 않도록 기기용 Filter를 설치하거나 흡입부를 깨끗한 공간에 두어야만 한다. 상기 기준점 이외에도 특히 청정도가 필요하다고 여겨지는 점, 또는 특히 지정된 점에 대하여는 측정을 하기도 한다.

f) 온·습도의 검증

관리되고 있는 중요한 청정구역 환경 내에서의 온도, 습도가 관리기준 내에 있는가를 검증한다. 단, 다른 검증사항과 같이 공적인 기준은 없기 때문에 개개의 작업내용에 맞게 측정점수를 결정하고 온도·습도검증방법을 설정할 필요가 있다. 단 측정의 높이는 바닥100~150cm(실내작업 구역에서 평균적인 온습도가 검출되는 높이)가 좋다. 또한 열과 수분이 발생하는 장소로부터는 피한다. (일반적으로는 60cm 이상 떨어뜨린다.)

g) 크린부스(Unidirection Airflow)내의 풍속의 검증

청정작업구역내(크린부스내)에서 풍속 레벨이 관리기준내에 있는가를 검증한다. 측정방법·관리

기준은 JACA No.24, IES-RP-CC-006에 기재되어 있으며 관리기준에 대하여는 WHO-GMP 가이드라인에 기재되어 있다.

4) 가동성능 적격성의 확인 (P.Q)

P.Q는 공조설비시스템·청정구역 관리내에 구성요소이나 생산에 관한 장치와 기계가 설치되어 가동되고 있을 때, 사양에 표시된 환경상태를 유지하는 것이 가능한가를 검증하는 것을 목적으로 하며, 항목은 다음과 같다.

- a) 室間差壓의 검증
- b) 청정도의 검증
- c) 공중부유 미생물의 검증
- d) 표면부착 미생물의 검증
- e) 온·습도의 검증

5) 설계 Validation(D.V)

후생성의 [Validation 기준]에서는 설계Validation은 상정되어 있지 않으나 Process Validation을 원활하게 진행하기 위하여는 I.Q, O.Q, P.Q 이전에 Design Validation이 충분하지 않으면 I.Q 이후에 문제가 명확화된 경우 막대한 손해를 보기도 한다.

Design Validation의 정의에서 제조공정에 필요한 환경조건, 운전조건 등의 제조조건이 명확하게 설계도로 나타나 있으며 그것이 설계도면에 정확하게 반영되었는가를 확인하는 것이다.

상기에 나타낸 사항을 확실하게 행하는 방법(도면)으로 P&ID(Piping & Instrumentation Diagram)이 있다. 이 도면은 공조설비기기·Duct·배관·전기·계장설비의 시스템적인 기능이 일정한 서식으로 기입되어 있다. 이 도면 등을 기초로 건설관계자뿐만 아니라 QA부분, 제조부문 및 설비를 보전하는 부문 관계자의 긴밀한 타협을 설계시점에

행하는 것이 공조설비의 품질을 확보하기 위한 가장 중요사항 중 하나라고 여겨진다.

또한 당연한 것이지만 설계시에 I.Q, O.Q의 Validation 실시계획서, Validation 실시요령서 등을 작성·확인하는 것도 중요하다.

6. 에너지 대책

현재, 의약품업계도 세계경쟁이 심해지고 있으며, 제품단가에 커다란 영향을 주는 공조설비의 운전비의 절감은 사용자의 요구가 되고 있다.

에너지절약을 위한 주요 체크포인트를 아래에 서술하였다.

- I. 설정실내 온도·습도는 적정인가.
- II. 도입된 외기의 절감이 가능한가.
(실내의 공기 누설을 최소화할 대책이 되어 있는가)
- III. 배기의 절감(국소화)는 가능한가.

- IV. 배기에너지를 유효하게 이용이 가능한가.
- V. 비제조시의 운전 단가를 최소한으로 가능한가.
- VI. 야간의 저렴한 전력이 활용 가능한가.
- VII. 적정한 기기가 선정되었는가
- VIII. 실내의공조 순환회수는 적정인가
- IX. 외기의 에너지는 활용 가능한가

이제부터는 지구환경에 대하여도 기업의 존속이라는 면에서 볼때 에너지의 스파이럴업이 강하게 요구되고 있다.

7. 맺음말

제약 제조공장의 공조설비는 제조를 지원하는 시스템이 최대의 역할이기 때문에 충분한 제조공정의 내용을 배려함을 바탕으로 설계·시공하는 것이 가장 중요하다. 또한 각 단계별로 확인·검증을 하면서 설비를 구축하는 것이 최고의 설비·최고의 공장을 만드는 길이라고 여겨진다.