

## GMP에 있어서 Clean Room

동 아 제 약 (주)  
(KGMP 심의위원)  
전 무 이 병 국

### 1. 의약품, 식품, 화장품 산업에서 GMP의 의의

의약품, 식품, 화장품 등은 인간의 생명과 건강에 직접 관련되는 물질이므로 그 품질의 확보가 매우 중요한 일이다.

이들 제품의 특징은 소비자가 육안으로 보아서는 품질을 즉시 식별 우열을 가름할 수 없는 큰 특징을 가지고 있다.

더욱이 제조상의 오류에 의하거나 오염에 의하여 내용상 변질된 제품도 즉시 식별할 수 없는 제품들이다.

따라서 제조 공정의 구조적 오류 오염방지 조치는 극히 중요한 요건임이 점차 인식 되어가고 있다.

제조중에 타성분과 교차오염 작업자의 무의식적 혼돈과 대기중으로 부터의 이물질 오염, 특히 미생물의 오염은 특성상 점차 증식되어 변질에 이르므로 하여 더욱 문제된다.

의약품에서는 품질 확보를 위하여 미국 FDA가 1963년 GMP를 제정 실시했고 1968년 WHO가 GMP를 제정 실시를 권고한 이래 선진제국이 이를 적극 추진 실시하여 왔으며, 이러한 국제적 조류에 따라 우리나라에서도 1977년 보사부 예규 373호로 제정 공포하게 되었다.

1984년 7월에 KGMP 실시 적격업소 평가절차를 추가 공포하여 (482호) 1985년

처음으로 동아, 유한, 부광, 한국업존등 4개사가 처음으로 국가 인정을 받게 되었다.

식품과 화장품에서도 점차 법제화 하여 시행되도록 유도되고 있는 실정이다.

## 2. KGMP에 있어 구조설비의 특징과 청정도

제약의 설비구조를 지정한 법적인 기준은 약사법 시설기준령 (1987. 6. 19 대통령령 제1280호)에서 비롯된다. 시설기준령 제3조를 골격으로 하여 KGMP에서는 이를 더욱 보완 운영의 세칙과 해설을 부가하고 있다.

### 1) 각 실별 중심의 공장이다.

즉, 작업소와 작업실로 분류되는데 제형별 작업소가 있어야 하고 각 작업소는 작업실로 구성되게 되어있다.

이는 의약품 제조 공정중 교차 오염이나 인위적 오류 또는 환경 위생조건을 당해 제형에 맞추기 위한 조치이다.

기본적으로 청량, 조제, 충전, 폐색, 포장의 순으로 작업실이 구획 또는 분리되며 각 실의 요구도에 적합한 청결, 채광, 환기, 집진기등이 되도록 요구된다.

또한, 각실의 배치상 해당 작업원 이외의 자의 통로가 되지 않도록 하며 별도의 갱의 실과 생활 유관시설 및 원료와 재료의 창고를 갖도록 하고있다.

### 2) 청정도 구분

약사법 시행령에는 이상의 기본적인 구분과

관리의 원칙을 제시하고 있으나, GMP에서는 이를 구체적으로 달성키위한 각실의 청정도를 자율적으로 규정하여 운영 관리토록 하고 있다.

따라서, 이 청정도 구분에 따른 청정도 요구 수준을 규정하고 관리 기록하여야 한다.

구분의 기본적 원칙은

첫째, 무균적 조건을 요구 할 경우에 무균실 즉 생균이 존재하지 않는 작업조건실과 둘째, 일반적 약품의 노출이 불가피한 제조 공정실 즉 청량, 조제, 충전, 폐색을 하는 작업실

셋째, 포장, 하조, 포장 원. 재료등과 같이 관리의 일정 제한 조건이 필요한 작업실과

넷째, 외기의 유통이 있어도 관계없는 사무실, 갱의실, 휴게실 원. 재료의 반입 장소 등이 이에 속한다.

## 3. GMP에서 Clean Room의 특성과 문제점

### 1) ICR과 GMP의 CR 즉 무균실 또는 청정실의 관계

US FED STD. 209D에서 규정한 입자의 수준과 의약품 조제의 요구수준을 비교하면 입자도의 제어가 하나의 지표는 될 수 있어도 무균 또는 집진, 환기를 통한 의약품의 교차오염 또는 외부 오염의 방지 수준과는

## KGMP에서의 Clean Room 등급

청정도등급	해 당 작 업 실	구 조 조 건	관 리 기 준
1 A	무균조작을 요하는 제제의 원료, 칭량, 조제, 충전, 폐색실의 작업대, (작업실) 무균제제의 충전 폐색 작업대(작업실)	① Clean Booth, Bench 또는 층류 Clean Room ② 최종 HEPA Filter 풍속 0.3-0.5m/sec. ③ 수직 또는 수평류 온습도 조절	① 낙하균 최대치 1개/시 9cm $\phi$ 이내 또는 부유미생물 최대치 1개/M <sup>3</sup> 이내 ② 입자수: Class 100준 ③ 1B 내에 설치 ④ 무균복장
1 B	작업관리구역 (주사제, 점안제, 안연고제 등)	① 난류형 Clean Romm 환기회수 20회/시이상 ② Filter : Pre+Med +HEPA ③ 양압, 온습도 조절 ④ 전용의 갱의실 및 준비실 PASS box 설치	① 낙하균 5개/시/9cm $\phi$ 또는 부유미생물 최대치 20개/M <sup>3</sup> ② 입자수 : Class 10,000 ③ 탈의, 수세, 갱의 무균복장 ④ 각종 자재 원료 외 부살균 반입
2	중양칭량실 비무균 제제의 조제, 충전, 폐색 무균실의 전실 (탈의실, 준비실, PASS box내) 무균제제 용기세척실 반제품 보관소	① 난류형 Clean Room 환기회수 10회/시이상 ② Filter : Pre+Med ③ 온습도 조절 ④ 액제, 연고제 : 양압 내용고형제 : 주변양압	① 낙하균 20개/시/9cm $\phi$ 또는 부유미생물 최대치 200개/M <sup>3</sup> ② 입자수 : Class 100,000 ③ 갱의, 수세, 마스크
3	I, II 이외의 작업실 보관소 시험실	① 환기 ② Filter : Pre	① 갱의, 수세 ② 원부자재 외부청소

(주) 1. US Fed—std—209 d 기준에 의한 Clean Room에 준하는 1A와 1B로써

1 A(Class 10,000), 1 B(Class bench 내)는 Class 100에 상당함.

2. 온도, 습도 조절이라 함은 제품과 작업조건에 따라 적의 설정 할것이지 입자도에 직접 관련 되지는 않는다. 그러나 고온 다습하면 균의 증식을 가져옴으로 19℃ - 25℃와 45%~60% RH의 조정이 필요하다. (제습조건은 보통 30%~40% RH)
3. 제습조건이 필요한 경우와 페니실린 등 분리작업을 요하는 경우에는 전 공조계통을 별도로 할 것.
4. 액제, 연고제등 균수가 지정된 제품이 조제, 충전, 폐색의 경우 밀폐 갱의실과 Air Lock를 구비하여 일반 작업실과 구분한다.
5. 집진시설 : 공정중 분진이 발생할 경우 해당기계를 폐색, 집진 할 경우에는 작업실 조건이 2등급에 준하지만 분진이 발생할 경우에는 1기 1실이나 Hood로 처리하게 된다. 이때 충분한 여과공기를 공급하기 위하여는 Air Lock부분이 양압이 되고 각실은 음압이 된다.

차이가 있다.

입자도로부터 이러한 점에 유의 한다면 미세 입자가 의약품에 불리한 한계를 생각할 수 있는데 Virus는 0.01 $\mu$ m부터 시작되지만 단지 Virus가 공기중에 생존하기는 극히 어렵고 비말이나 생물질에 부착 부유하고 있다.

Bacteria의 경우 0.3 $\mu$ m 정도의 것이 있으나 이는 주로 몇개가 뭉쳐서 부유되며 포자, 아포상태의 것은 장기간 공기중에 부유 생존 할 수 있다.

가장 흔히 오염의 원인이 되는 세균 진균 입자는 0.3 $\mu$ m~50 $\mu$ m까지의 입자들이다. 또

한 의약품 교차오염의 우려가 되는 의약품 분진은 1 $\mu$ m에서 200 $\mu$ m 정도로 보면 타당할 것이다.

이렇게 볼때 청정실의 공기 여과수준은 HEPA Filter로써 가능하다고 보나 조제, 충전, 폐색 작업의 편의성으로 보아 Conventional Flow를 채택하게 되고 특히 무균조작의 충전, 폐색 작업부분만을 Clean Bench를 사용하여 소위 Class 100을 확보하는 것이 보편적이다. (US LVP GMP. 212. 222 참조)

가동중에는 분말약제의 비산이 있을 수 있으므로 입자로의 제어 보다는 낙하균 부

유미생물 부착미생물의 관리가 더 유효하다.

이런 이유로 하여 제조 위생관리 즉, 각실의 청소, 작업복장 작업원 도구의 멸균관리 등이 더욱 중요하며 건축 자재로서는 청소하기 쉽고 표면이 매끄러우며 먼지나 가루등이 쌓이거나 다른실로 비산되지 않게 해야한다.

2) 각실별 양, 음압의 설정

의약품의 제조에 문제가 되는 것은 제조 중 분진 또는 미생물의 비산을 발생하는 작

3) ICR과 BCR의 청정도 비교 예

업실이다. 보통 외기보다 양압을 유지하여 외기의 침입기회를 차단하는 것은 원칙이나 공정자체가 약진(藥塵)을 발생하거나 특정 미생물을 비산시킬 경우에는 해당실을 음압으로 처리하여 완전한 여과 흡착 포집 처리케 하고 해당 Clean Room의 주변 즉 Air Lock 낭하 등을 Clean Room 규격의 양압으로 처리한다.

사람의 통행도 작업실에 입실할 경우와 출실할 경우 모두 청결 소득함이 필요하다.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION

CLEAN AREAS FOR MANUFACTURE OF STERILE PRODUCTS

Grade	Final Filter Efficiency (as determined by BS 3928) <sup>1</sup>	Air Changes per hour	Max. permitted number of particles per m <sup>3</sup> equal to or 2bove: <sup>2</sup>		Max. permitted No. of viable organisms per m <sup>3</sup> <sup>23</sup>	Nearest Equivalent Standard Classification		
			0.5µm	5 µm		US Fed. Std. 209B <sup>4</sup>	BS 5295 <sup>5</sup>	VDI 2083. Pt. <sup>6</sup>
A Unidirectional air flow workstation	99.997	flow of 0.3m/s (vertical) or 0.45m/s (horizontal)	3,500	0	less than 1	100	1	—
B	99.995	5-20	3,500	0	5	100	1	3
C	99.95	5-20	350,000	2,000	100	10,000	2	5
D	95.0	5-20	3,500,000	20,000	500	100,000	3	6

<sup>1</sup> Bs 3928: Method for Sodium Flame Test for Air Filters. British Standards Institution, London, 1969.

<sup>2</sup> This condition should be achieved throughout the Clean Room when unmanned and recovered within a short "clean up" period after personnel have left. The condition should be maintained in the zone immediately surrounding the product whenever the product is exposed:

<sup>3</sup> Mean values obtained by air sampling methods.

<sup>4</sup> US Federal Standard 209 B.

<sup>5</sup> BS 5295: Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces, British Standards Institution, London, 1976.

<sup>6</sup> Verein Deutscher Ingenieure 2083, Pt. 1.