약학회지 제28권 제 6 호 365~370(1984)
Yakhak Hoeji Vol. 28 No. 6

GMP 側面에서의 固形 製劑의 製造 管理

白 于 玹
종 근 당

Production Control of Solid Dosage Form and GMP

Woo Hyun Paik
Chong Keun Dang Pharm. Ind. Co. Ltd. Seoul 152, Korea

1. 緖 論

1977年 3月 KGMP가 制定 公布된 이래 企業體는 資金이 零細함에도 불구하고 自律的으로 GMP 工場 建設에 많은 노력을 기울여 왔다. 今年 7月 GMP 適格業所 評價에 관한 條項을 追加, 改正하고 9月부터는 申請 業所에 대해서 평가를 실시하게 되어 있어서 關心이 모아지고 있다. 이제 GMP 적격업소에게는 優待 措置가 주어짐에 따라 GMP 施設에 더욱 박차를 가하게 되었고 이러한 時點에서 가장 主宗을 이루고 있는 內用 固形劑의 워크샵을 갖게 된 것은 時期에 적절한 것이라 생각된다. GMP의 가장 중요한 目的의 하나는 製造 過程에 있어서의 汚染 防止에 있으며 固形 製劑에서는 主로 塵埃 및 交叉 汚染이 문제가 된다. 따라서 여기서는 汚染의 實態와 그에 대한 對策을 重點으로 하고 製造 工程別 管理 포인트와 validation에 대해서 말하고자 한다.

2. 汚染의 實態

醫藥品의 汚染은 다음의 세가지로 나눌 수 있다.

1) 物理的 要因……異物 混入, 交叉 汚染. 2) 化學的 要因……不純物, 化學 變化. 3) 生物的 要因……昆蟲, 微生物 汚染.

異物의 種類는 다음과 같다.

1) 金屬(볼트, 너트, 網), 녹, 나무조각, 유리, 단추, plastic. 2) brush, 머리카락, 고무밴드, 油, 塗裝片(paint, resin). 3) 먼지, 昆蟲片

注射劑에 있어서는 微生物 汚染이 가장 큰 문제인 反面, 固形 製劑에서는 異物 및 交叉 汚染이 焦點이 되고 있다. 아직은 微生物 汚染에 對한 規制는 없으나 病原菌의 汚染이나 또는 非病原菌이라 하더라도 심하게 汚染된 경우에는 문제가 될 수 있다. 특히, 디아스타제, 판크레아틴, 含糖펩신과 같은 動·植物 由來의 효소 또는 生藥을 原料로 하는 散劑 등에는 微生物 汚染이 많으므로 注意할 必要가 있다.

3. 汚染 防止 對策

1) 機械·器具—ㄱ) 分解하기 쉽고 淸掃하기 쉬울것. ㄴ) 粉塵이 발생하는 곳에는 카버나 集塵裝置가 있을 것. ㄷ) 醫藥品과 接觸하는 부위는 醫藥品을 變質시키거나 人體에 有害한 材料가

韓·日 제제 기술 워크샵(1984. 11. 29~30, 코리아나 호텔, 약학회 주최)에서 발표되었음.

아닐것. ㄹ) 注油에 의해서 醫藥品과의 粘着性 物質의 발생 여부와 擴散에 주의할 것. ㅁ) 機械마다 淸掃 基準을 作成하고 청소기록을 維持할 것(表 1 參照). ㅂ) 淸掃가 끝나면 「淸掃 完了」 tag를 붙이고 기계 사용전에 청소 상태(水分, 油, 粉末, 녹물)를 確認할 것. ㅅ) 스크린, 펀치 등은 使用 前後에 切斷·破損 여부를 確認할 것. ㅇ) 淸掃 用具에 대해서도 檢討할 것(섬유, 스폰지 또는 brush의 脫落).

2) **原材料**—ㄱ) 특히 副原料 및 天然物 由來品에 異物이 많으므로 混合·調製 前에 選別, 節過, 溶解·여과 등의 처리를 할 것. ㄴ) 비닐과 같이 靜電氣가 발생하는 것에는 包裝機에 setting한 후 그 위에 카버를 덮거나 靜電氣 除去 對策을 세울것. ㄷ) sampling 또는 小分을 위해서 開封했던 原料桶은 完全히 密封하고 表示할 것. ㄹ) 原料桶을 作業室로 搬入前에 外包裝을 벗겨내거나 適當한 方法으로 먼지를 제거할 것. ㅁ) 빈 캅셀은 습도가 조절되는 房에 保管할 것.

3) **作業 服裝**—ㄱ) 更衣 場所, 着用 範圍, 洗濯 方法 및 頻度등에 관한 作業服裝 規程을 作成하여 運用할 것(表 2 參照). ㄴ) 페니실린 製劑, 性 홀몬 製劑와 같이 微量으로 過敏 反應을 나타내거나 作用이 강한 醫藥品의 作業室에서 입은 作業服을 입고 다른 作業室에는 出入하지 말 것.

表 1—製造 衛生管理 基準書 目次 (機械淸掃 基準).

1. 目 的	3) 淸掃 確認
2. 淸掃 共通 事項	4) 淸掃 後의 汚染 防止
1) 淸掃 用具	3. 機械別 淸掃 方法
2) 洗 滌 劑	4. 機械別 淸掃 記錄 樣式

表 2—製造 衛生管理 基準書 目次(淸淨度 3 區域 작업원의 衛生管理 基準).

1. 適用 範圍	1) 更衣室의 種類
2. 入退室 基準	2) 通常 淸掃
3. 更衣 場所	3) 定期 淸掃
4. 服裝 基準	4) 緊急 淸掃
5. 服裝 檢査	7. 消毒用 藥劑의 維持 管理
6. 更衣室의 淸掃 및 管理 基準	

4. 製造 工程別 管理 Point

1) **原料 秤量**—ㄱ)秤量室은 粉塵으로 汚染된 空氣가 들어가지 않도록 密閉 構造일 것. ㄴ) 淸掃가 容易할 것. ㄷ) 集塵 裝置를 할 것. ㄹ) 小分 原料에는 label(品名, lot No. 또는 anal. No., 小分 日字, 용도 등)을 붙이고 密封할 것.

2) **混合·造粒**—ㄱ) 混合 및 乾燥 工程에 있어서의 主要 事項(時間, 溫度 등)은 製品 標準書等에 明示되어야 하며 製造 記錄簿에 記入할 것. ㄴ) 結合劑는 調製 즉시 사용하거나 腐敗되지 않도록 保管할 것. ㄷ) 乾燥機에의 送氣는 여과하고 除濕하거나 豫熱할 것. ㄹ) fluid bed dryer는 品目이 바뀔 때 마다 filter bag을 交替 또는 洗滌할 것. ㅁ) corn starch는 水分이 10~15% 含有되어 있고 80°C에서 4時間 건조하면 脫水가 되나 보관하면 다시 吸濕하므로 주의할 것(水分 含量, 重量偏差).

3) **打錠, 캅셀充塡**—ㄱ) 機械 自體가 密閉式이 아니면 "one machine one room"으로 설치할 것. ㄴ) 排氣 또는 集塵 施設을 할 것. ㄷ) 펀치, die, hopper 등은 分解해서 물 또는 溶媒로 씻을

것. ㄹ) 打錠 또는 캅셀 充塡前에 水分 含量을 체크해 볼 것(經時 變化, 龜裂, 斑點, 無光澤). ㅁ) 打錠室의 濕度는 50~55% RH일 것.

5. 構造 設備

1) 作業室의 淸潔(淨)度 區分—醫藥品을 汚染으로부터 防止하려는 目的에서 淸潔한 製造 環境을 確保하는 方案에 대한 論議가 1971年 IFPMA(國際製藥團體聯合會) 주최로 Jeneve에서 개최된 심포지움에서 있었고, 또 1973年 Stockholm에서 열린 세미나에서 擧論되었다. 이것을 整理하면 대체로 다음의 圖 1 및 表 3과 같이 作業場을 淸潔度에 따라 區分할 수가 있다.

다른 基準에 의하면 非無菌製劑의 作業室의 環境은 表 4와 같다.

表 3—淸潔度에 의한 製造 場所의 分類 例.

淸潔度	場所	管理基準		色表示
4	玄關 hall 應接室 更衣室의 外部 原材料의 搬入 場所 機械室, 動力 供給室 配電室	(普通一般의 場所)		Black
3	更衣室의 內部 shower 室 休憩室, lounge 食堂, 醫務室 原料倉庫	(作業員)	신발을 갈아 신는다. 外衣를 벗고 淸潔한 作業服과 帽子를 着用한다. 손을 씻는다.	Grey
		(原材料)	外皮를 벗기고 닦는다.	
	(A) 中央秤量室 (B) 一般의 非無菌製劑 製造室 (普通 錠劑, 糖衣錠, 캅셀, 坐劑, 軟膏劑, 液劑)	(空氣)	(A)(B) 最低 10回/時의 換氣 5μ 以上의 粒子의 100%를 捕集 m³當 生菌最大値 100 (C) 最低 10回/時의 換氣 10μ 以上의 粒子의 80%를 捕集 m³當 生菌最大値 200	
2	(C) 一般의 包裝室 (D) clean room의 前室(更衣室), 原料 air-lock	(作業員)	健康 診斷, 鼻腔, 咽頭의 微生物 試驗, 손의 微生物學的 管理. (A)(B)에 있어서는 mask를 着用한다. (D)에 있어서는 滅菌한 作業衣, 內服, 帽子로 更衣하고, 滅菌 mask를 着用하여 消毒한다. 必要에 따라 shower로 몸을 씻는다.	Light grey
		(原材料)	(D)에 있어서는 原材料 容器의 消毒 殺菌, 紫外線照射를 한다.	
1	(A) 滅菌製劑製造室 (B) 最終 容器에서 滅菌하지 않는 無菌製劑 製造室	(空氣)	空氣壓差를 하고, 陽壓으로 한다. 但, 抗生物質의 粉體 取扱室等은 陰壓으로 한다. 最低 20回의 換氣, HEPA filter 使用 m³當生菌最大値 20 (B) 層流送風 HEPA filter使用 soya-trypton 한천培地(直徑 9cm shall)에 1時間 露出한 경우의 落下菌은 最大 1個	White

表 4—非無菌 製劑 製造室의 環境 基準.

≧0.5μ 塵埃數		≧6μ 塵埃數		浮遊菌數	落下菌數
ft³ 當	l 當	ft³ 當	l 當	m³ 當	時間當, 9cmϕ
100,000	3,500	700	25	150	20

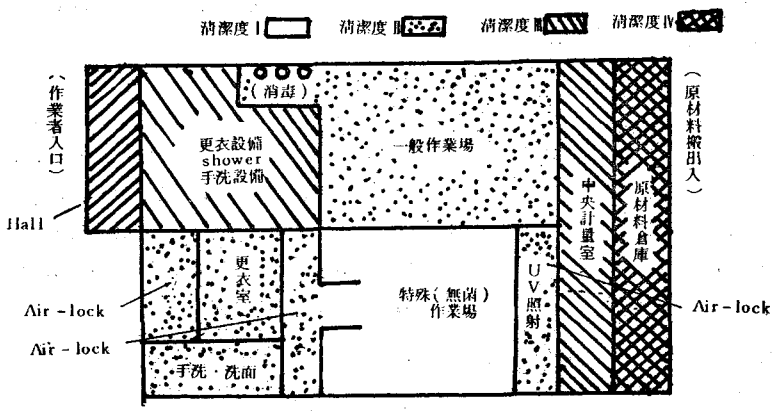

圖 1—清潔度에 의한 layout의 一例.

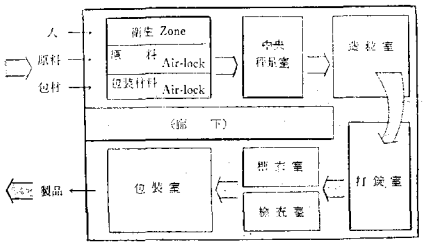

圖 2—錠劑, 캡셀 工場 U 配置의 一例.

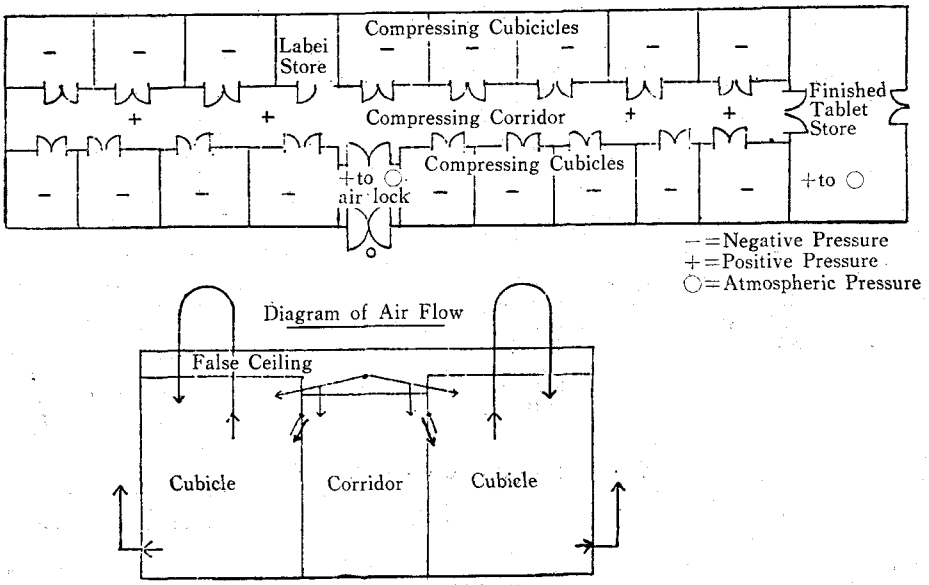

圖 3—Air pressure differential in compressing PPP.

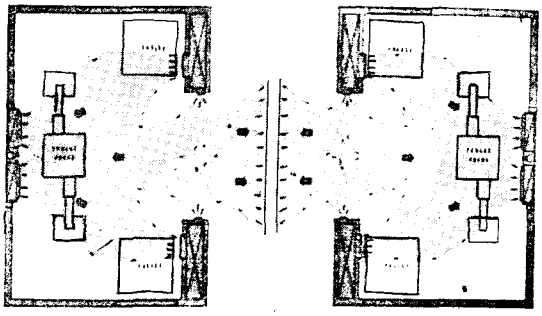

圖 4—Tablet compressing rooms.

2) **錠劑, 캅셀劑室의 layout**—打錠室 作業室 配置의 한 例를 圖 2에 나타냈으며 打錠室의 空氣의 흐름과 壓差는 圖 3 및 圖 4와 같다.

粉塵이 발생하는 作業所에서는 복도는 陽壓으로 하고 作業室은 陰壓으로 하는 경우와 室自 體에서 循環시키는 경우가 있다.

6. Validation

1) **Validation의 槪念**—最近에 GMP에서 가장 重要視하고 있는 사항중의 하나가 validation인데 어떤 基準 또는 規定의 科學的 妥當性 與否를 評價·確認하는 것을 말한다.

GMP에서는 標準書 또는 基準書를 작성하고 이를 준수하여 作業하도록 하는 것은 規定하고 있으나 이것을 어떻게 定하느냐 하는 方法에 대해서는 언급하고 있지 않다. 그러나, 실제는 그 方法이 品質 保證의 出發點이 되는 것이다. 即, 製造 許可 申請 段階에서는 ① 製造 方法의 基本이 결정되고 ② 사용하는 原材料의 規格, 試驗 方法을 설정하고 ③ 製品의 品質 特性, 基準, 試驗 方法을 결정한다. 이러한 過程을 거치고서도 生產에 들어가기 前에 ① 生產 設備 및 製造 環境의 整備 ② 作業 方法의 細部 檢討 ③ 試驗 生產에 의한 檢討를 한다. 이 段階가 끝나야 硏究 部門 또는 技術 部門에서 生產 部門으로 引繼되고 各種 標準書나 基準書가 정비되어 비로소 생산현장에 옮겨진다. 이들 일련의 生產 準備段 階에서 設定되는 諸標準은 validation되어야 한다는 것이 基本이다.

2) **Validation의 種類**—① Process validation, ② QC method validation(analytical accuracy, specificity, sensitivity, precision of the method), ③ Stability method validation. 이 中에서 process validation은 主要 作業 工程에 대해서 科學的 妥當性 與否를 評價·確認하는 것으로서 매우 重要하다.

英國의 GMP guide에서 validation 項目을 보면 새로운 master formula와 製造 方法을 채택할 때는 그 工程이 正常的인 作業에 적절한 것인지 또 規定된 原料와 施設을 사용하는 그 方法이 항상 일정한 品質의 製品을 계속 생산할 수 있는지를 確認하여야 한다고 規定하고 있으며, 만일 製造 方法, 施設 또는 原料가 바뀌면 그 바뀌어진 條件이 역시 一定한 品質의 製品을 계속 生產할 수 있는지를 確認하여야 한다고 規定하고 있다.

FDA-GMP에서는 ① 錠劑 또는 캅셀의 重量偏差 ② 崩解度 時間 ③ 均質性을 保證하는데 充分한 混合度 ④ 溶出 時間 및 溶出 速度와 같은 공정 管理 項目은 그 製品의 中間體 및 完製品의 特性을 變化시킬 수 있는 製造 工程의 適正 與否를 validate하기 위하여 確立되어 있어야 한다고 規定하고 있는데 이러한 管理 項目을 가지고 validate해야 할 工程의 例로서는 混合 時間, 顆粒

時間, 건조 시간 또는 打錠 壓力 같은 것이 있다.

Process를 validation하는 理由는 high quality, more uniform, reproducible한 제품 생산에 있으며, 따라서 製品이나 工程上에 變化가 있을 때는 再 validation을 必要로 한다.

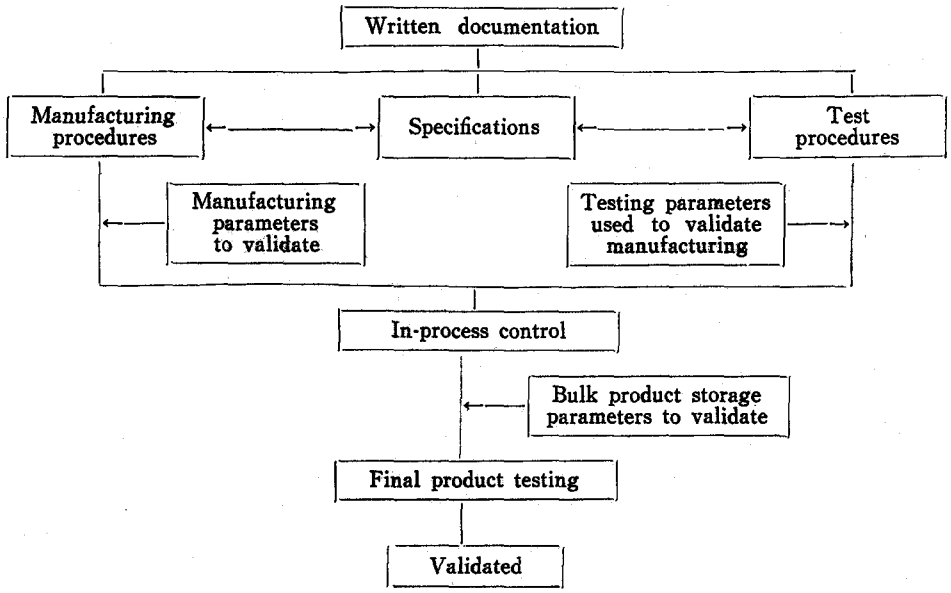

圖 5—Validation of bulk manufacturing process.