

주사제를 위한 무균실의 설계와 운용

李 炳 國

동아제약

Design and Application of the Aseptic Room for the Production of Injectable Drugs

Pyung Kuk Yi

Dong-A Pharm. Ind. Co. Ltd. Seoul 131, Korea

제약 공업중에서 주사제나 생물제제에 관한 무균실의 중요성은 주지하는 바이며 특히 무균실 설계에 소위 laminar flow나 conventional flow에 의한 공기여과법도 잘 알려진 사실이다.

현재 무균실의 건축적 구조나 배치 설비의 운용 또는 공기여과법 등도 종래의 관례나 참고 자료에 의해 적절히 설치 운용하고 있으나 실지로 부유물 또는 미생물이 제거되는 과정을 동태적으로 관찰하고 설계 운용을 비판해본 적은 그리 흔하지 않은 것 같다. 이점에 관하여 실지 표준 분진인 DOP를 통하여 여러 건축적 또는 공조 설비적 조건에 따라 제진 효과를 실험적으로 관찰해본 자료가 있어 소개 하면서 무균실 설계의 한 참고 자료로써 활용되기를 바라는 바이다.

I. 무 균 실

무균실이라 부르는 작업장 또는 창고는 제품의 공정이나 보관상 미생물 또는 분진의 오염이 안 되도록 설계 운용되는 특수한 방인데 이 곳에서는 작업자나 원료 기구에서 발진하는 분진과 유통공기로부터 혼입되는 분진, 미생물을 적절히 차단할 수 있어야 되겠다. 따라서 건물 구조상으로는 벽, 천정, 바닥, 창호, 문, 또는 집기 등이 먼지가 생기지 않고 균이 번식되지 않으며 부식되지 않고, 청소하기 쉬우며 먼지가 쌓여 있지 않도록 매끄럽고, 단단하며 균열이나 틈이 가지 않는 재질에 모든 모서리가 둥글어 청소 후에 먼지가 끼지 않아야 되겠다.

이런 점으로 볼때 구체적으로 벽천정 재료는 몰탈도장에 에폭시류 도장 또는 강화 스테트나 아크릴 도장한 알미늄 또는 철제 판넬 등이 무난하다. 가격에 따라 선택할 것이나 몰탈 도장인 경우 균열 방지를 위해 연와벽들 구조에 천으로 바닥을 바른 후 도장하는 것도 방법이다. 강화 스테트로 표면을 할 경우 받침구조를 견고히 할 것과 이음틈의 coaking이 중요하다. 각종 판넬류는 고가로서 표면 도장도 좋고 강도도 좋고 시공도 간편하며 여러 장점이 있으나 현장 조립을 위하여 공장에서 재단하여 제조해 와야 되고 이음부분이나 계기 첩부분 문짝의 보강 부분이 약할 수 있어 특히 설계상 주의를 요한다.

바닥재로는 테라조나 에폭시 도장 또는 우레탄류 텍스 등 고가의 것도 많이 개발되어 있으나 가격에 따라 고를 것이고 어느 것이나 제약 수준에는 적합한 것 같다. 단지 표면 강도나 부식성 등에 차가 있는데 사용목적, 작업내용에 따라 고를 것이다.

배치상으로도 외부와 직접 통하지 않는 전실 설치라든가 작업자, 기구, 원료, 제품 통로의 분리 등 잘 알려진 사실이고 구조적으로도 공기의 가압 순환에 균열이 가지 않도록 견고히 보강된

제 7 회 제제기술 워크샵(1985. 9. 19 삼정호텔)에서 발표되었음.

구조체와 diffuser, 전등, 경보기, 전원, 수도전 등의 연결 접촉 부분의 균열에 **coaking**이 잘 되어 있어야 겠다. 전선배관을 되도록 매입하거나 종으로 배치하는 것이 먼지가 쌓이거나 난류의 가능성을 줄여줄 수 있다.

다음 무균실의 오염경로를 정리하면,

- 1) 외부공기의 순환에서 혼입되는 경우
- 2) 건물의 틈이나 air duct, 천정, 문틈으로 새어 들어오는 경우
- 3) 기계, 원료, 사람으로 부터 발진하는 경우 등인데

외부 공기 흡입은 Pre, HEPA filter로 여과하고 틈으로 새어들어 오는 것은 양압유지로 방지하고 내부 발진은 청결, 청소와 청정공기의 순환시간을 길게 하여 계속 씻어내는 방법 밖에 없다.

무균실의 평가는 일정시간에 작업 표면에 낙하하는 균수를 측정하는 것이 타당하나 균측정에 시간이 오래 걸리고 번잡하여 입자측정기로 0.5 μ 의 특수입자를 계수하는 방법으로 대신하고 있다. 따라서 소위 class 몇이라는 개념은 우리가 요구하는 무균과는 좀 다르다.

또한 공기 조화법에 laminar flow가 많이 거론되고 있으나 이는 90ft/min(0.45min/sec)의 풍속으로 다공판을 통해 하향 바닥공판으로 흡입할 경우 시간당 600회의 공기순환이란 막대한 양과 천정 diffusing과 바닥 흡입은 제계상 어려운 점이 많고 설비와 운용에서 너무 고가이기 때문에 재고되어 부분적 bench형으로만 쓰고 있다. 그대신 HVAC AHU(heat ventilation and air conditioning air handlig unit)이 각 단계 필터를 부착시킨 unit에서 송출시킨 공기를 각 실의 적당한 diffuser에 terminal HEPA filter를 부착한 conventional flow의 형태가 보편적이다.

표 1-무균실 공기 조화의 예.

		공기순환(H)	온도	습도	여과	
무	균	실	20~25	22~24°C	50~60%	Pre 65% HEPA
제	습	무	20~25	22~24°C	45%Max	Pre 65% HEPA
청	결	실	14	22~27°C	50~60%	Pre 85%
관	리	구	13~14	22~27°C	50~60%	Pre 65%
사	무	실	8	적절히	적절히	Pre

무균실의 배치에 따라 청정도를 보통 4단계로 나누는데 청정구역, 청결구역, 관리구역, 보통구역 등이다.

흔히 말하는 class 개념으로 보면 청정구역에서 10,000정도면 적절하나 실지 보통 설계된 무균

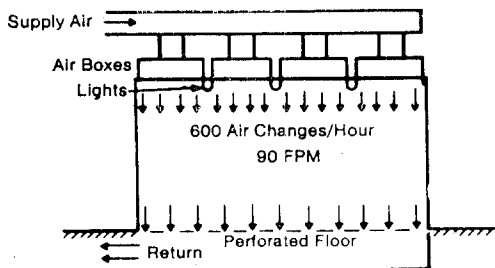


Fig. 1-Laminar flow room.

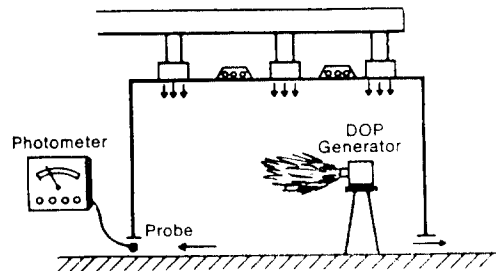


Fig. 2-Cleansing coefficient test.

실의 측정 결과는 100~2,000 정도되어 건축설계가 잘되고 AHU가 잘되면 별로 신경쓸 것이 못 된다. 어떤든 부유입자 측정과 낙하균 측정을 수시로 하여 만족스럽지 못하면 원인을 추적하여 수정하도록 해야 한다.

참고로 FDA LVP 시설 중 청결 구역에서 100,000개/ft³/0.5 μ , 청정 구역에서 100ft³/0.5 μ 로 되어 있고 분말제 작업장에서는 생균수로 청결구역에서 20~30/M³, 청정구역에서 2~6/M³로 되어 있으나 어디까지나 경험치이다.

II. 무균실의 청정 효율 평가

특정한 방에 부유하는 분진 또는 미생물이 공기 순환에 의해 어떻게 제진될 것인가는 주로 실험적 방법에 의해 관찰해 보는데 분진의 발생율이나 형태에 따라 다르므로 보편적인 방법을 찾기는 어렵다.

청정 기전—공기순환이란 말은 단위 시간당 그 방의 체적의 몇 배에 해당하는 공기가 순환되었느냐 하는 말이다. 청정공기를 순환시켜 1회전 했다면 완전히 잔류된 분진이 없다고 보기 어렵고 예를 들어 100회전 했다면 단위 시간당 방 체적의 100배에 해당하는 공기가 순환하면서 순차적으로 희석되어 씻어 진다는 뜻이다.

이 혼합되고 청정되는 과정은 여러 요인에 따라 관계 되는데 우리 무균실에 관한 몇가지를 열거하면,

- 1) Lighting pattern
- 2) Air diffusion pattern
- 3) Type of air diffuser
- 4) 배기 방법과 배치
- 5) 천정 높이
- 6) 공기공급의 온도차
- 7) 무균실 크기와 형태
- 8) 설비 기구의 배치
- 9) 분진 종류와 크기
- 10) Laminar flow wood의 형태

청정기전을 연구하기 위한 지표분진으로 여러가지가 거론되나 halocarbon gas는 청정무 잔유성이 높고 여러 인위적 분진중 침하속도가 늦고 발전과 제진이 쉬우며 실지 미생물과 크기가 유사한 것이 소위 DOP(deoctyl phthalate)라는 입자인데 이는 0.3 μ 정도의 가벼운 입자로 분산이 좋고 침하시간도 한시간에 1mch 정도로 아주 이상적이다.

이를 분무기로 분무하고 일정수준에 달하면 particle counter의 probe로 흡입하여 photometer로 계수한다. 다음 그림과 같은 시험 배치로써 분무하며 1L당 100 μ g이 되면 분무를 중지하고 청정공기를 불어 넣어 5~30초 간격으로 측정한다. 물론 사용하고 있는 air 필터는 DOP로 능력을 확인하여야 하겠고 방에는 아무것도 넣어 두지 않고 지상 1m 정도에서 분무하고 probe는 배기구 근처에 설치한다.

청정효율의 지표로써 이상적 laminar flow적 공기 치환으로 즉 1회전에 완전 청정되는 조건에 실지 청정조건을 비교하는 방법을 썼다.

$$T_{\text{이론치}} = \frac{V}{F}$$

$T_{\text{이론치}}$: 1회전에 소요되는 시간, V : 실용적, F : 시간당 공기 순환량
 청정계수 : C_{cqa} Cleansing coefficient DOP level을 $100\mu\text{g/L}$ 에서 $1\mu\text{g/L}$ 로 줄이는데 소요된 시간
 청정효율 : Cleansing efficiency

$$\text{Cleansing efficiency} = \frac{T_{\text{이론치}}}{T_{\text{청정계수}}} \times 100$$

$T_{\text{청정계수}}$ 는 실험적으로 얻어진다.

예) 100회/hr의 공기 순환되는 방의 청정계수가 250초 였다면,

$$100\text{회/hr} = 36/1\text{회}$$

$$\begin{aligned} \text{Cleansing efficiency} &= \frac{\text{공기치환시간(초)}}{\text{청정계수(초)}} \times 100 \\ &= \frac{36\text{초}}{250\text{초}} \times 100 = 14.4\% \end{aligned}$$

이론적으로 이런 조건의 청정효율은 얼마나 되는가를 생각하기 위해 우리가 플장의 더러운 물을 맑은 물로 치환한다고 가상하여 새물이 들어가 더러운 물 99%가 흘러 나가는데 소요되는 시간을 생각해 보자.

$$T = -\frac{V}{F} [\ln C]_{C_1}^{C_2} \text{ 이라고 관계식을 쓸 수 있고}$$

여기서 T : 시간, V : 용적, F : 유속, C : 오염수농도

예) $\frac{dC}{dt} = -\frac{F}{V} C$ 의 관계식에서 C_1 이 100, C_2 가 1이라면 99%의 청정 소요시간은

$$T_{\text{cleansing}} = \frac{V}{F} (4.6)$$

따라서 청정효율의 이론치는

$$\frac{T_{\text{이론치}}}{T_{\text{혼합시간}}} \times 100 = \frac{\frac{V}{F}}{\frac{V}{F} [4.6]} \times 100 = 21.7\%$$

실험적으로도 거의 20% 이내이다. 다시 말해 laminar flow적 청정시간의 5배 정도 시간이어야 한다는 것이고 보통 12회전의 방이라면 5분에 1회전한 셈이고 25배인 25분 정도라야 청정된다는 말인데 여기에는 전술한 여러 조건이 작용하여 30~40분 공회전을 해야 청정이 된다고 볼 수 있다.

III. 무균실 설계상 고려점

양압의 유지—1) 옆방과 0.05inch/water 정도의 정압차를 갖게 하고 모니터와 경보장치를 갖게 할 것.

- 2) 단일 송배풍체제가 좋다. 배풍이나 송풍을 다원화하면 효율이 떨어진다.
- 3) 제습 Cycle을 병행할 때 기류 평형에 유의할 것.
- 4) Air duct의 누세가 없도록 할 것.

온도와 습도—1) 온도는 형편에 따라 다르나 $22\sim 24^\circ\text{C}$ 가 좋다.

2) 습도는 30%~50%가 보통이다. 40% 이하이면 desiccant형 제습기가 좋다.

3) Monitor와 경보기를 설치할 것.

Air box—1) 형태, 수량, 배치에 따라 설치 무균 달성에 영향을 준다.

2) Fig. 3에서 보면 air box가 많다고 효과가 좋은 것이 아니고 그 배치가 문제이다.

3) Bank filter로 할 것인가 terminal filter로 할 것인가 하는 경우가 있으나 Terminal 쪽으로 많이 기운다. 그러나 경비를 고려해 볼 때 시공이 완벽하면 bank filter도 무방하다.

Air box의 형태—돌출형이나 편편형이나의 선택에서 편편형은 공기가 기동처럼 흘러나와 별로 좋지 못할 것으로 생각했으나 실험결과 돌출형보다 우수하였다.

돌출형에서는 초기에는 청정효과가 우수했으나 잔류율이 높은 것을 보면 역시 난류적 흐름이 잔류 분진을 남게 하고 있었다.

다공판의 구멍의 크기와 밀도—다음과 같은 3종류의 다공판을 써서 실험한 결과로

1) 46% 개공율(開孔率) : 22GA SUS Perf 0.126" dia holes 5/32" staggered centers (0.8mm

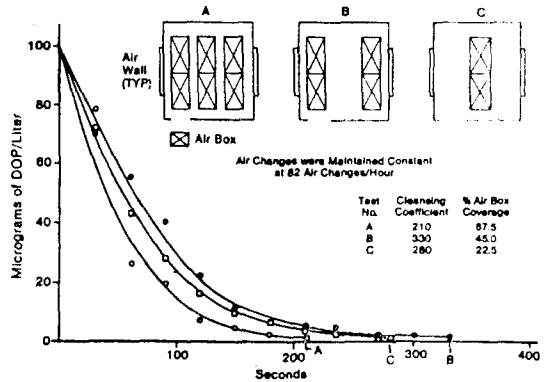


Fig. 3—Cleansing coefficient vs. supply air distribution.

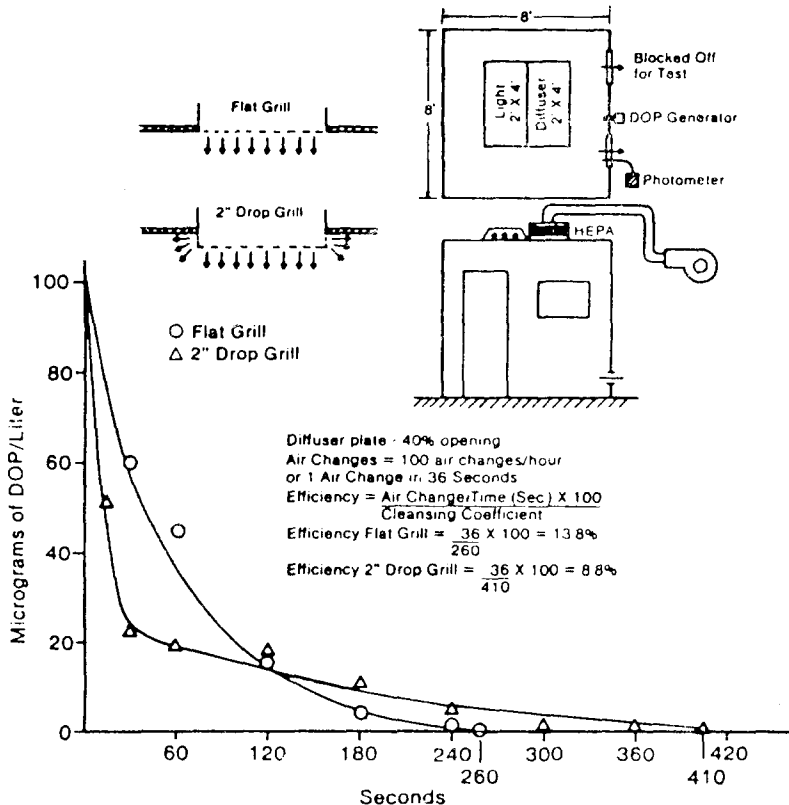


Fig. 4—Cleansing performance of flat grill vs. 2" drop grill.

SUR판에 3.2mm 직경의 구멍이 약 4mm 간격으로 zig zag로 뚫린 것.)

2) 40% 개공율 : 22GA SUS Perf 0.115" dia (3mm) holes 3/16" (4.5mm) staggered centers

3) 23% 개공율 : 22GA SUS Perf 0.055dia (1.4mm) holes 1/8" (3.2mm) staggered centers

다공판의 풍속 90FPM(0.45m/sec)

총 유량 720CFM(1,225m³/M)

Room volume 480Cuft(13.6m³)

이론적 분당 순환율 90(즉 1 Air change/40sec)

실험결과

Cleansing coefficient

A : 46% 380sec

B : 40% 290sec

C : 23% 250sec

$$\text{Cleansing efficiency} = \frac{\text{Time Theoretical}}{\text{Cleansing Coefficient}} \times 100$$

A : 46% 10.5%

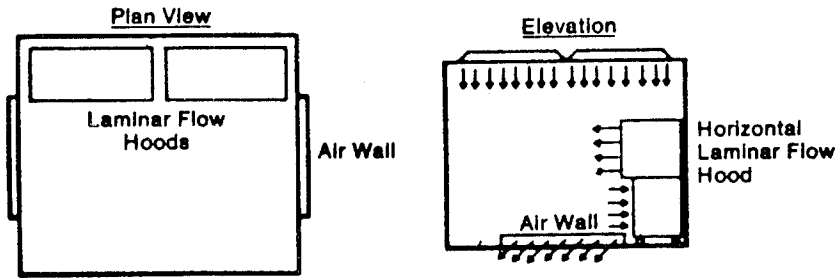
B : 40% 13.8%

C : 23% 16.0%

개공율과 구멍의 크기에 따라 청정효율이 다른데 적절한 다공판은 HVAC의 시설비와 운전비를 적정화할 수 있다.

Laminar flow—특히 무균을 요하는 충전 부위나 혼합 부위에는 공기조절이 된 방에 laminar flow hood나 bench를 쓰는 것이 전실을 모두 laminar하는 것보다 경제적이다.

이렇게 하면 방 자체의 공기 청정에도 배가된 효과를 준다. 몇가지 이런 관계를 실험한 자료는 다음 그림과 같다. 청정계수는 2개의 laminar flow가 있는 방이 좋으나 효율면에서는 그렇지 않다.



Testing	Air Changes Central HVAC	Laminar Flow Air Changes	Total Air Changes	Cleansing Coefficient	Efficiency
Laminar Flow Hoods Off	81		81	200	22%
One Laminar Flow Hood On	81	44	125	115	25%
Two Laminar Flow Hoods On	81	88	169	100	21%

Fig. 5-Effect of laminar flow hoods on cleansing coefficient.

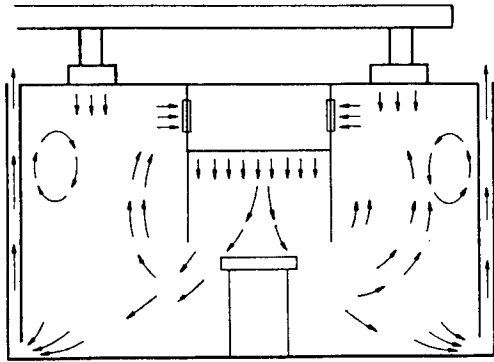
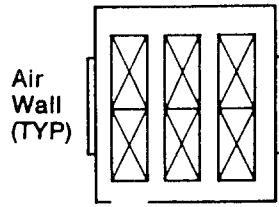


Fig. 6-Sterile room with laminar flow hood.



Test	Air Changes	Evacuation Coefficient	Cleansing Efficiency
2 Air Walls	83	210	20.6
1 Air Wall	83	246	17.6

Fig. 7-Performance of air walls.

Laminar flow를 방안에 설치할 때 공기의 흐름은 좀 더 복잡한데 다음과 같이 정리되었다.

- 1) Laminar flow의 공기 흐름은 방 자체의 흐름을 무시하고 흐른다.
- 2) 수직형 hood에서 curtain은 효과적이다.
- 3) Central HVAC의 청정계수를 많이 개선시켰다. 즉 청정 시간이 단축되었다.
- 4) Laminar flow에 장애물이 있으면 필요한 풍속 0.45m/sec를 감소시켰다. 따라서 table 위에서는 laminar flow 조건이 유지되지 않고 food에서 60cm 정도까지가 가장 이상적인 laminar flow 상태였다.

Air wall—주사제에서 다공바닥 배풍이 비현실적이므로 차선책은 벽으로 부터 배풍하는 방법이다. 벽 밑에서 낮게 흡입하도록 설계하면 도움이 된다. 바닥으로 부터 15cm~60cm 정도가 적절하다. 총유량만 일정하게 설계하면 배풍구의 유속과는 무관하다.

주변 면적의 23.7%와 11.8%의 air wall로 실험한 것이 Fig. 7이다.

두개의 air wall에서 한쪽을 차단하니 효율이 17%정도로 감소되었다.

설계상 응용—무균창고와 주사제 충전실을 예로 들어본다.

- 1) 무균창고 : 제품이 노출되지 않는다고 보고 class 100,000으로 한다. 실험상 이 실험실의 청정계수 1,000을 유지하면 5,000 particles/ft³/5μ이 된다.

청정효율 15%로 설계한다면

$$\frac{1,000 \times 15}{100} = 150 \text{ sec/air change}$$

$$\frac{60 \times 60}{150} = 24 \text{ air change/hr}$$

- 2) 주사제실 : 충전위치에 Class 100으로 한다하고 여타부분은 100,000으로 설계한다면 실험상 청정계수 250이 요구되고 적어도 5,000 이하이어야 한다.

효율을 18%로 보고

$$\frac{250 \times 10}{100} = 45 \text{ sec/air change}$$

$$\frac{60 \times 60}{45} = 80 \text{ air change/hr}$$

laminar flow의 air change-용량이 35라면 central HVAC는 45 air change가 요구된다.

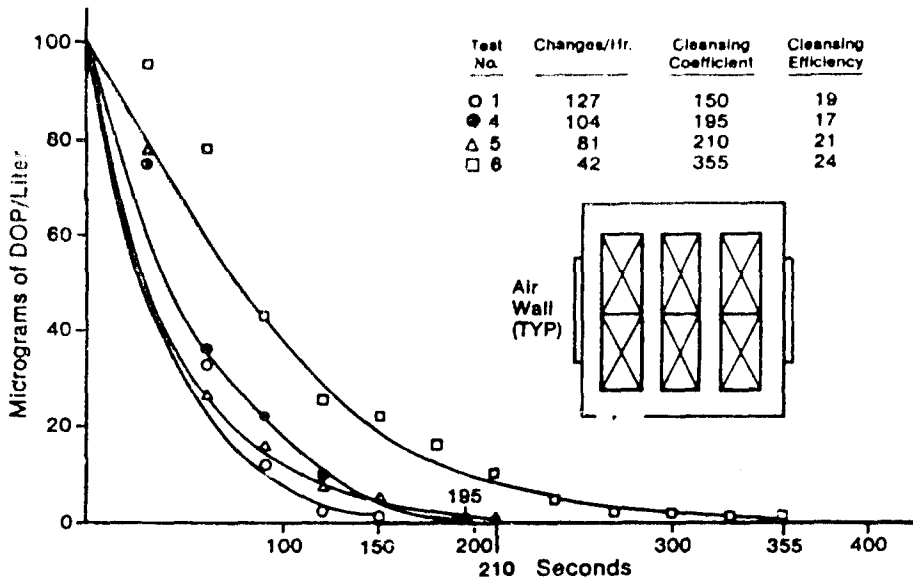


Fig. 8-Air Flow Changes.

결 론

이상 몇가지 간단한 실험과 이론을 갖고 볼 때 훨씬 비용이 적게 들고 효율적인 무균실의 설계와 운용에는 많은 연구의 여지가 있음을 알 수 있다.

무엇보다 무균실의 설계와 시공에 우수한 자재와 견실한 구조체를 갖고 치밀한 시공이 필요하고 공기조화 관계로 HVAC system에 laminar flow hood 정도의 설계가 무난하다고 보여진다.

특히 공기분산에 유의하여 diffuser의 선택이나 위치, 갯수 그리고 배기 방법 등에 유의하는 것이 중요하다. duct류의 시공에 light test 등을 시행하여 한번 시공하면 영원히 고칠 수 없는 부분은 사전 test 후 시공할 것도 유념할 일이다.

관리운영 상으로도 항상 작업자, 원재료, 기계 등을 외부에서 청결히 할 것이고 방의 청소는 증류수 등을 사용하여 분진이 포함되지 않게 할 것임을 말하고 싶다. 공조를 시작한 후 적어도 30분 이상 순환한 후에 작업에 임함이 좋을 것이다.

이상 실무적인 몇가지는 어디까지나 한가지 예에 불과할 뿐 아직도 연구할 여지가 많음을 말하면서 무균실의 설계와 운용에 대한 경제적이고도 효율적 수행의 일조가 되기를 바란다.