

# 제약분야에 있어 청정실의 유지관리와 청정도 평가

이 병 국  
동 아 제약 (주) / 전 무

## 1. 서 론

의약품의 중요한 특징은 안전성(Safety), 유효성(efficacy) 및 안정성(Stability)에 들수 있다.

안전성이라 함은 독성이나 부작용이 최소화해야 함이요. 유효성이란 약효를 의미한다.

안전성이란 보관기간중 변질에 의해 약효가 감소하고 안정성이 손상됨이 없음을 말한다.

이러한 특성은 의약품의 설계 당시에 이미 충분한 검증을 필요로하고 있으나 여기서 말하는 것은 제조과정중의 문제를 논하는 것이다.

제조과정중에 인간의 오류나 환경으로부터의 오염에 의하여 의약품이 변질되거나 이물의 혼입으로 유효성과 안정성에 영향을 주거나 장기 보존중 변질하여서 안정성에 영향을 주어서도 안된다.

여기서 오류라 함은 제조관련자의 고의적 또는 무의식적 실수로 인해 교차 혼입되어 목적된 이외의 의약품 혼입이나 공정의 착오를 말하는데 이는 의약품 품질의 특성에 미

루어 즉시 식별이 곤란함으로 큰 문제가 된다. 환경으로 부터의 오염이란 접촉되는 공기의 조건, 온도, 습도, 분진도, 미생물 오염도 등을 말하고 다음으로는 동시 제조되는 타약품 또는 인근에서 제조되는 타약품의 혼입을 말한다. 이는 ① 작업자의 위생상태에서 ② 사용기구, 기계의 청결도에서 ③ 건물의 유지관리에서 마지막으로 ④ 사용되는 공기의 질에서 유래된다.

그리고 끝으로 ① 사용되는 기계, 기구의 재질 ② 유지관리되는 윤활유, 냉매, 냉각수 ③ 공정중 사용되는 용수 또는 압축공기등을 들 수 있다.

\*사용원료의 순도 또는 사용용수, 공기질소 등의 순도도 문제가 있으나 청정실과는 무관하여 논외로 한다.

상기의 문제를 근원적, 구조적으로 유지관리하기 위하여 약사법 시설기준령과 약사법 시행규칙으로서 우수약품 제조 및 품질관리 기준 즉 GMP를 행정입법하여 준수케하고 있다.

이는 타 ICR에서 볼 수 없는 규제관리 제조라고 생각된다.

## 2. 유효성, 안전성의 한계

약물 즉 어떠한 물질이 인체에 생리활성을 가질때 이때는 반드시 유효성이 있고 반면에는 안전성이 고려되어야 한다. 즉 독성작용, 부작용, 중독작용 등이 부수되게 되어있고 사용량 개체의 특성, 사용방법 등에 의하여 이러한 두 작용이 많은 차이를 나타내고 있으며 화학물에 따라 유효성은 인정되지 않으나 안전성만이 문제되는 경우도 있다. 문제는 안전성에 있어 한계농도 또는 용량 문제인 것이다.

이를 의약품 기준공정서의 각 조에서 '어느 농도 이하이어야 한다.'등의 식으로 표시하고 있다.

따라서 제조회장 즉 청정실에서 유지관리도 오염 가능한 활성물질의 누적농도가 한계 이하로 유지해야 할 것이다. 즉, 생리활성이 강한 페니실린제, 성호르몬제, 기타 유의해야 될 용매 등은 건물 자체를 완전 분리함을 요구하고 있고 기타 의약품은 집진, 제진 등의 방법에 의하여 교차 오염을 방지해 하고 있으며 청결유지에 의해 이물질의 혼입도 차단하고 있다.

## 3. 온,습도와 안정성

표 1 작업환경 관리구역에 따른 청정도 관리기준

청정도등급	*Class	해당작업실	구조조건	환기회수	관리기준
1A	100	-무균조작을 요하는 제제의 원료칭량, 조제, 충전·폐색작업실(작업대) -무균제제의 충전·폐색 작업실(작업대)	-Clean Booth· Bench(1B 구역 내에 설치) -최종 HEPA Filter -수직 또는 수평 층류 -온·습도조절	풍속 0.3~0.5m/sec (층류방식)	-낙하균최대치 1개/시(9cmφ)또는 부유균 최대치 1개/m <sup>3</sup> -무균복장

의약품의 안정성은 온도와 습도 및 오염되는 미생물에 의해서 좌우된다.

특히 미생물 관리에 초점을 두는 것은 미량의 미생물이 혼입되면 온도와 습도 및 영양물질 수분에 의해서 증식되고 대사산물을 발생하여 변패 시키기 때문이다.

의약품에 따라 무균제제는 무균이어야하고 내용액제나 연고제 등은 미생물의 균수가 100m/gm이내로 규정 되어 있는데 이는 안정성 보장기간 즉 사용기간 안에 이 한계를 초과하여서는 안된다는 조건임으로 제조 초기에는 무균에 가까워야 된다.

이는 청결유지와 공기조화에 의해 관리 된다.

## 4. 의약품 제조소의 청정실 구분

의약품 제조소의 청정실은 3개의 구분으로 되어있다.

- ① 무균실 또는 무작업관리구역
- ② 무균제제 또는 무균조작을 요하는 작업실
- ③ 기타 작업실

약품이 밀봉된 후 포장 등 작업이 이루어지는 작업실

이에 대한 기준과 조건은 표1과 같다.

청정도등급	*Class	해당작업실	구조조건	환기회수	관리기준
1B	10,000	-무균제제의 무균작업관리 구역	-난류형 Clean Room -Filter:Pre. + Med.+HEPA. -양압 -온습도조절 -전용의 탈의실 및 준비실(Pass Box)설치	20회/시 이상	-낙하균 최대치 5개/시(9cmφ) 또는 부유균 최대치 20개/m <sup>3</sup> -무균복장 -원료·자재의 외부살균반입
2	100,000	-중앙청량실 -비무균제제의 조제, 충전·폐색작업실 -무균실의 전실(탈의실, 준비실) -무균제제의 용기세척실 -반제품 보관소 -직접의 포장작업실	-Filter:Pre. + Med.(HEPA) -분진이 발생하지 않는 경우: 양압 -분진이 발생하는 경우:주변양압	10회/시 이상	-낙하균 최대치 20개/시(9cmφ) 또는 부유균 최대치 200개/m <sup>3</sup> -겅의, 모자, 마스크, 수세
3	-	-청정도 1 및 2 구역을 제외한 작업소(생약재 전처리 작업소) -보관소 -포장실	-Filter:Pre.	환기	-겅의, 수세 -원료·자재의 외부청소

\* Class(Clean Room Class)는 미연방규격 209d의 청정도 상한농도(>0.5μφ/ft<sup>3</sup>의 입자수)를 의미한다.

〈평가표 : 4-2-6〉

공기조화장치는 작업실의 환경조건을 유지하기 위하여 온·습도조절, 여과된 공기의 공급, 공기압 및 환기횟수의 조절등을 위하여 설치한다. 따라서 각 작업실의 환경관리에 적정성을 확보하기 위하여 공조장치에 대한 정기점검을 실시하고 그 기록을 보존한다. 관련 점검시험을 예로 들면 다음과 같다.

- DOP test
- Particle count test
- 작업실의 미생물 test(낙하균, 부유미생물)

〈참고자료〉

- HEPA Filter  
High efficiency particulate air filter의 약자이며 0.3μφ이상의 입자를 99.97% 포집할 수 있는 여과제

○ Air laminar flow

전체의 공기가 일정한 속도로 평행선을 따라 한정된 공간속을 흐르는 것.

5. 유지관리

건축물의 재질은 판목, 콩그리트 타일, 합성수지 등을 사용하며 틈이없고 먼지가 생기지 않아야 하며 방수성이 좋도록 한다. 청소하기 용이하여야 하며 무균작업 관리구역은 소독액에 견디는 재질이어야 한다. 이러한 점이 ICR의 절대 입자도 관리하는 개념이 다른 것이다.

이에 관한 관리기준은 법으로 정하고 있다.

6. 제조 위생관리

〈기 준〉

제 9조(제조위생관리기준서) 제조위생관리기준서에는 다음 각호의 사항이 포함되어야 한다.

- 1) 청소할 장소 및 청소주기
- 2) 청소방법과 청소에 사용하는 약품 및 기구
- 3) 청소상태의 평가방법
- 4) 작업복장의 규격 및 착용규정
- 5) 작업원의 건강상태 파악방법
- 6) 작업원의 수세 및 필요시 소독방법
- 7) 작업중의 위생에 관한 주의사항
- 8) 기타 필요한 사항

〈평가표 : 4-3 기준서〉

제조위생관리기준서에서는 아래에 규정된 항목이 구체적으로 작성되어 있는가?

- 1) 청소할 장소 및 청소주기
- 2) 청소방법과 청소에 사용하는 약품 및 도구
- 3) 청소상태의 평가방법
- 4) 작업복장의 규격 및 착용규정
- 5) 작업원의 건강상태 파악방법
- 6) 작업원의 수세 및 필요시 소독방법
- 7) 작업중의 위생에 관한 주의사항
- 8) 기타 필요한사항

〈해 설〉

1) 제조위생관리기준서는 의약품제조소의 환경위생을 적절히 유지하고 제조하는 의약품이 오염을 방지하기 위하여 작업원의 제조위생에 관한 기준을 정한 것이다. 제조위생관리기준서 작성시에는 제형별 특성에 대해 충분히 검토하고 제품에 영향을 미치는 요인을 파악하여 청정도를 규정할 필요가 있다. 또한 작업원의 위생에 대해서는 제품의 오염을 방지하도록 각 항목에 대해서 충분히 검토하고 위생교육에 대해서도 구체적으로 기재한다. 제조위생관리의 적용범위는 현장과 인접하고 있는 제조위생관리에 영향을 주는 공정검사실등은 포함되나 품질관리부문의 시험실은 해당되지 않는다.

2) 기준 1

(1) “청소할 장소”에 대해서는 다음과 같이 규정한다.

- ① 작업실내 청소하여야 할 장소 : 작업실내에 있는 급·배수시설전반, 공조시설 또는 집진시설
- ② 완제품을 오염시킬 위험이 있는 장소 : 작업실과 직결된 화장실, 탈의실, 샤워실, 공정검사실, 휴게실 등

- ③ 청소하여야 할 기계 기구 : 제조작업에 사용되는 기계·기구 및 조명기구, 제조 환경 측정기기, 점검보수용 공구류 등 작업소에 반입되는 것으로 의약품 오염시킬 위험이 있는 것.
- (2) “청소주기”는 작업실에 따라 다르나 작업전후에 실시하는 청소외에 필요에 따라 정기적인 청소시기를 규정한다.
- 3) 기준 2  
 “청소방법”은 그 효과를 충분히 기대할 수 있도록 구체적인 순서 및 방법을 기재한다. “청소에 사용하는 약품”은 제조환경의 오염상태를 파악한 후 청소할 장소에 따라 충분한 세정 또는 소독효과를 얻을 수 있는 약품을 선택하고 사용농도를 정하여 기재한다. 청소규정으로는 다음과 같이 단계별로 규정할 필요가 있다.
  - (1) 세제 또는 소독제
  - (2) 규정된 청소도구를 사용하여 규정된 세제량으로 청소하는 방법
  - (3) 청소후 세제의 제거방법
  - (4) 각 청소작업이 필요한 시기
- 4) 기준 3  
 “청소상태의 평가방법”으로는 각 작업실에 요구되는 청정도에 따라서 육안검사, 부유입자측정, 낙하균측정, 세정수의 오타도 측정 등이 있다.
- 5) 기준 4  
 “작업복장의 규격 및 착용규정”은 작업의 종류와 작업실의 청정도에 따라서 작업복, 신발, 모자, 장갑, 마스크, 보안경등에 대하여 규정하고 세탁빈도, 갱의횟수, 멸균방법 및 각 작업복장에 따른 행동범위에 대하여도 규정한다.
- 6) 기준 5  
 “작업원의 건강상태 파악방법”으로는 신규 작업원 채용시 건강진단, 정기적인 건강진단, 작업원에 의한 자진신고, 작업 책임자의 작업원에 대한 개별 점검등이 있으며 질병을 가진 작업원에 대하여는 질병 또는 장애의 종류와 정도에 따라 취하여야 할 조치 내용을 규정한다.
- 7) 기준 6  
 “작업원에 대한 수세방법”항에는 사용하는 세제 또는 소독제의 종류, 사용농도, 교환빈도 및 수세시기 등을 기재한다. 특히 무균작업관리구역의 경우에는 작업원의 수세 및 소독방법을 포함한 무균작업관리구역 출입요령을 규정한다.
- 8) 기준 7  
 “작업중의 위생에 관한 주의사항”으로는 다음과 같은 것이 있다.
  - (1) 개인용품은 작업실에 들여놓지 아니한다.
  - (2) 작업장소에서 제조와 직접 관계없는 행위(흡연, 음식물 섭취, 개인세탁, 잡담, 낮잠 등)을 금한다.
  - (3) 작업중 패물(반지, 목걸이, 넥타이, 핀, 귀걸이 등)의 착용 및 과도한 화장을 금한다.
  - (4) 작업장소에 들어가기 전에 반드시 손을 씻는다.
  - (5) 머리카락이 모자 밑으로 나오지 않도록 한다.
  - (6) 소음이 심한 경우에는 귀마개를 사용한다.
  - (7) 필요한 경우, 깨끗한 토시, 장갑, 앞치마를 착용하되 제조이외의 용도로 사용

하지 아니한다.

(참고자료)

1. 소독제

1) 소독제의 종류

소독제를 작용기능으로 보면 다음과 같이 5종류로 분류할 수 있다.

- (1) 세포기능을 저해하는 것 : 예) 숭홍수

- (2) 산화반응에 의해서 세포기능을 저해하는 것 : 예) 차아염소산나트륨

- (3) 원형질의 단백질 응고나 변성에 의해서 세포 기능을 저해하는 것 : 예) 페놀수

- (4) 세포막을 통과하여 원형질을 저해하는 것 : 예) 에탄올

- (5) 미생물에 필수적인 효소계를 저해하는 것 : 예) 염화벤잘코늄

표 2 흔히 사용하는 소독제의 사용농도와 용도

소독약품명	사용농도	용도	주의사항
소독용 ethanol	70-90%	손, 기계, 용기, 자재	가연성
소독용 isopropanol	50-70%	손, 기계, 용기, 자재	가연성, 피부손상
Chlorhexidine gluconate	0.02-0.5%	손, 기계, 용기, 자재, 실내	
Sodium hypochlorite	100-500ppm (유효염소)	기계, 용기, 자재, 실내	자극취, 금속부식성
Benzalkonium chloride	0.02-0.5%	손, 기계, 용기, 자재, 실내	피부손상, 금속부식성
Phenol	1-3%	손, 기계, 실내	특이취
Cresol 비누액	1-3%	손, 기계, 실내	특이취
Povidone-iodine	70-150ppm (유효요오드)	손, 기계, 용기, 자재	불쾌취, 금속부식성

2) 소독제 사용상의 주의점

- (1) 균은 피부표면에 뿐만아니라 주름살 속, 손톱사이 또는 일부 조직속에도 있으므로 잘 닦아낸 후에 소독액을 사용해야 효과가 있다.
- (2) 저온에서는 살균시간이 늦어지므로 살균효과를 빨리 얻으려면 어느정도의 온도(예 : 20°C)가 필요하다.
- (3) 손을 소독할때 사전에 비누액으로 잘 씻은 후에 소독액에 담그는 것이

살균효과가 좋으며, 살균시간을 감안하여 10초정도 담근다.

- (4) 소독제는 종류와 농도에 따라서 차이가 있으나 30-50회 사용하고 새로 교체하는 것이 바람직하다.
- (5) 손 소독후에 일반 타올, 손수건 또는 휴지를 사용해서는 안되며 소독액에 담갔던 스폰지를 짜서 쓰거나 air towel을 사용해야 한다.
- (6) 소독제에 대한 내성균이 출현하므로

균의 감수성을 시험하여 일정기간마다 소독제의 종류를 바꾸어 사용한다.

(7) 무균작업중 손으로 물건을 만지면 즉시 소독하는 습관이 필요하며, 그렇지 않을 때에도 1~2시간마다 손을 소독하는 것이 좋다.

(8) 소독제가 의약품을 오염시키지 않도록 유의해야 한다.

## 2. 무균작업관리구역의 출입규정

### 1) 무균복장

#### (1) 복장기준

가. 옷, 모자, 마스크 및 버선은 장섬유 무진(長纖維 無盡)옷감에 대전(帶電)방지용 탄소섬유가 들어있는 것으로하며, 장갑은 수술용 고무제품 또는 비닐제품을, 그리고 신발은 고무제품 등을 쓴다. 필요시 보호안경을 쓴다.

나. 옷에는 단추, 호주머니 및 착탈식(着脫式) 명찰은 붙이지 않는다.

#### (2) 착용기준

무균작업관리구역에 들어갈 때는 1)항의 복장을 멸균처리한 후에 착용하며, 한번 착용한 것은 다시 세탁·멸균하지 않고는 재사용하지 않으며, 장갑은 1회 사용하고 폐기한다.

### 2) 출입요령

#### (1) 입실전 주의사항

무균작업관리구역에 들어가기 전에 짚은 화장은 지우고 시계, 귀걸이, 목걸이, 반지 등 악세사리를 벗어 놓는다.

#### (2) 입실 및 복장착용 순서

가. 탈의실에 들어가서 일반복장과 신발을 벗는다.

나. 무균갱의실에서 물비누액으로 손을 씻고 air towel로 말린다.

→소독액으로 손을 씻고 말린다→모자와 마스크를 착용한다→옷을 입는다→신발을 신는다→장갑을 낀다(필요하면 안경을 쓴다)→장갑을 소독액으로 씻고 말린다→거울앞에서 복장착용상태를 점검한다.

다. 무균작업실로 들어간다.

#### (3) 퇴실

퇴실때는 탈의실에서 입실때의 무균복장착용순서의 역순으로 탈의하고 회수상자에 넣는다.

#### (4) 주의사항

가. 모자는 머리카락이 가려지도록(특히 앞머리카락)써야하며 마스크는 코까지 덮이도록 한다.

나. Shower는 무균작업실로 들어갈 때 하지 않고 작업이 끝나서 나올 때 한다.

다. 무균작업중 실밖으로 잠깐 나갔다 들어올 때에도 같은 요령으로 한다.

## 7. 무균작업 관리구역 오염도관리

무균제제(주사제, 점안제 및 안연고제)또는 미생물의 오염도를 관리하는 의약품(액제, 연고제등)을 제조할 때에는 오염방지를 위하여 다음과 같은 점에 유의한다.

1) 조제, 충전 또는 밀봉작업을 하는 작업실 또는 무균작업관리구역(작업실, 전실, 갱의실, 복도, 반제품보관실 및 무균원료 청량실로서 전체가 동일한 청정도를 유지하도록 관리하는 구역)에 작업원이 들어갈때에는 탈의실을 통하고, 원

- 료등을 반입하는 경우에는 준비실(전실 또는 pass box)을 거치며, 작업원은 규정된 작업복장과 소독을 하고 원료 등의 용기를 청결하게 한다.
- 2) 공조시설의 가동이 중지된 경우에는 작업시작 전에 충분한 시간동안 제공된 공기를 공급하고 청정도 및 양압을 유지하여 작업실 외부로부터 오염된 공기의 유입을 방지한다.
  - 3) 작업을 개시할 때에는 사용할 기구를 멸균 또는 멸균정제수로 세척하고, 여과장치는 소량의 원액을 미리 통과한 후에 사용한다.
  - 4) 작업이 끝나면 사용한 기구는 원액이 남아 있지 않도록 세척하여 건조하고 필요시에는 멸균할 것이며, 규정에 따라 작업실의 청소 및 정리 정돈을 한 후 살균등을 점등한다.
  - 5) 살균소독제는 목적하는 소독효과가 충분한지 검토한 후에 선택하며, 사용시에는 제품에 혼입되지 않도록 조치하고, 약제내성균의 출현방지에 대해서도 유의한다.
  - 6) 무균작업실의 작업환경을 일정한 수준으로 유지하기 위해서 충분한 성능의 공조시설을 갖추고 작업실의 기계·기구 등의 배치에 유의하며, 공기여과장치(HEPA Filter)의 성능을 정기적으로 점검한다.
  - 7) 무균작업실은 정기적으로 미생물수 또는 입자수를 측정하며 측정방법에는 다음과 같은 것들이 있다.
    - (1) 낙하균 측정법
    - (2) 부유미생물 측정법
    - (3) 부유입자 측정법
    - (4) 작업대 표면 등의 미생물 오염 측정법
  - 8) LVP에 있어서는 조제하여 멸균할때까지 8시간 이내에 완료하는 것이 바람직하다.
  - 9) 주사용수 또는 멸균정제수의 제조시에는 다음과 같은 점에 유의한다.
    - (1) 제조시설 및 멸균장치 등은 성능을 충분히 확인한 다음에 사용하고 그 성능에 대해서 정기적으로 점검한다.
    - (2) 미생물 오염의 방지를 위해 적절한 대책을 강구하고 정기적으로 점검한다.
    - (3) 주사용수에 대해서는 발열성 물질의 혼입을 방지하기 위한 적절한 대책을 강구하고 정기적으로 점검한다.
  - 10) 멸균한 제품과 멸균하지 않은 제품은 표지를 붙여 구분·보관하거나 서로 다른 장소에 보관하여 혼입 또는 혼동되는 일이 없도록 관리한다. 예를들면 가열 멸균에 의해서 색상이 변하는 chemical indicator를 부착한 상태로 보관하는 방법 등이 있다.
  - 11) 반제품의 보관시에 유의할 사항은 다음과 같다.
    - (1) 오염 및 품질의 저하가 일어나지 않도록 보관하고, 각 보관용기에 품명, 제조번호, 공정명 등 필요한 사항을 명기한다.
    - (2) 시험중 또는 시험완료임을 표기하여 구별할 수 있도록 보관한다.
    - (3) 시험이 완료된 반제품은 품질저하가 일어나지 않도록 될 수 있는 한 빨리 다음 공정으로 진행한다.
    - (4) 공정검사가 완료된 후에 다음 공정으



로 진행하는 것이 원칙이지만 시험판정에 장시간이 소요되거나 보관 중 품질 저하가 일어날 우려가 있는 경우에는 시험완료전에 다음 공정으로 진행하여도 무방하나, 이에 대한 합리적인 근거를 제품표준서 또는 제조관리기준서에 명기한다.

12) 평가표 4-8-3, 4-8-4

- (1) 플라스틱류, 금속, 유리, 고무 등 포장 용기의 재질에 따라 충분한 시험을 하여 적절한 온도와 시간등 건조조건을 설정하고 제품표준서 또는 제조관리기준서에 기재한다.
- (2) 보관중 외부로부터의 오염, 특히 무균 제제의 용기는 세균오염에 유의한다.
- (3) 은박, PTP 포장등을 할 때, 특히 수분에 예민한 제품을 포장하는 경우에는 기밀여부시험을 하여 수분에 대한 안정성을 확보하도록 한다.

〈참고자료〉

1. 무균실내의 청정도 측정방법

1) 낙하균 측정법

낙하균 측정법은 예비시험을 통하여 알맞는 시험방법을 설정할 필요가 있다. 아래에 낙하균 측정법의 일례를 참고로 기재한다.

(1) 원리

이 방법은 실내외를 불문하고 목적으로한 측정장소에서 오염된 부유미생물을 평판배지위에 자연 낙하시켜 측정하는 방법이다. 즉 무균적으로 조제한천평판배지를 일정시간 개방하고 낙하된 미생물을 배양하여 발육, 증식된

잡락수를 측정하고 단위시간 당의 평균수로서 산출하는 방법이다.

이 방법은 언제,어디서라도 자유로이 실시할 수 있고 특별한 기기가 사용되지 않아 가장 간단하고 편리한 방법이지만 주위 공기중의 전 미생물을 취할 수 없다는 것이 결점이다.

(2) 배 치

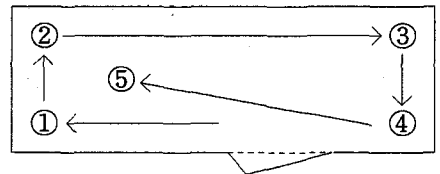
- 세균용 : soybean casein digest agar (SCDA) 배지
- 진균용 : potato starch dextrose agar (PDA) 배지 또는 glucose peptone agar(GPA)배지에 chloramphenicol 100  $\mu\text{g/ml}$ 를 첨가한 배지

(3) 기 구 : petri dish (내경 9.0cm)

(4) 측정위치

일반적으로 작은 방을 측정하는 경우에는 아래 그림에 표시한 바와 같이 약 5개소를 측정한다. 비교적 큰 방일 경우에는 측정개소를 증가한다. 또한 방 이외의 격벽 구획이 명확하지 않은 장소(복도, 통로등)에서는 공기의 진입, 유통, 정체 등의 상태를 고려하여 전체 환경을 대표한다고 생각되는 장소를 선택한다.

(측정예)



이 경우 측정하려는 방의 크기와 구조에도 유의하여야 하나, 5개소 이하로 측정하면 올바른 평가를 얻기가 어렵다. 측정위치도 벽에서 30cm떨어진 곳

이 좋다. 측정 높이는 바닥에서 측정하는 것이 원칙이지만 부득이한 경우 바닥으로부터 20~30cm높은 위치에서 측정하는 경우도 있다.

(5) 측정시간

미리 예비시험을 통해서 통상의 상태를 잘 조사하고, 계수하기 쉬운 집락수를 검출할 수 있도록 측정한 결과로부터 노출시간을 결정하면 좋다. 일반적인 기준을 표시하면 다음과 같다.

- ① 비교적 청정도가 높은 시설, 예를들면 무균 또는 준무균제제의 조제, 충전작업등의 장소에서는 30분간 노출시킨다.
- ② 비교적 청정도가 낮고, 오염도가 높은 시설 등에서는 측정 시간을 단축한다. 이러한 장소로는 원료, 재료보관소, 복도, 포장실, 창고 등이 있다.

(6) 배 양

일반적으로 측정에 사용한 평판배지는 세균용 30~32°C, 72시간, 진균용은 20~25°C, 7일간 배양한다. 배양중에 확산균의 증식에 의해 균수를 측정할 수 없는 경우가 있으므로 매일 관찰하고 균수의 변동을 기재하여야 한다.

(7) 판 정

배양종료 후 세균 및 진균의 평판마다 집락수를 측정하고, 사용한 petri dish의 수로 나누어 평균집락수를 구하고 단위시간당 집락수를 산출하여 균수로 한다.

(8) 유의사항

낙하균 측정시에는 미생물이 너무 작아 낙하하지 않는 것, 낙하된 미생물도

배양조건(배지 및 온도)이 맞지 않기 때문에 발육하지 않는 경우가 존재한다는 것을 염두에 두어야 한다. 일반적으로 낙하균수가 반드시 부유미생물수와 일치하지는 않는다는 것을 생각하면 어느정도 이해가 갈 것이다.

측정기록시에는 측정장소의 입자의 분포, 건물의 구조, 천정의 높이, 환기횟수, 강도, 속도, 작업상태와 종류, 작업인원수, 낙하균측정위치, 시험횟수 등을 가능한한 상세히 기록하여 됨으로써 보다 유리하게 이용할 수 있다.

2) 부유 미생물 측정법

부유 미생물 측정법에는 여러가지가 있으나 측정방법에 따라 장단점이 있으므로 목적으로한 측정장소에 따라 적당한 방법을 선택하는 것이 바람직하다. 특히 측정기에 의해 무균실이 오염되지 않도록 주의를 요한다.

(1) 충돌법

무균적으로 조제한 casein배지에 일정량의 공기를 흡입시켜 배지에 흡착된 미생물을 배양하고 발육증식된 집락수를 측정하는 방법

(2) 세정법

무균액체 중에 공기를 통과시켜 미생물을 포집하고 이 액을 시료액으로 하여 작업대 표면등의 미생물오염 측정법에 따라 배양하고 발육 증식된 집락수를 측정하는 방법

(3) Membrane Filter법

일정량의 공기를 membrane filter를 장치한 여과장치로 흡입여과하고, M.F막을 casein 평판 배지위에서 배양하고 M.F 막의 표면에 발육 증식된 집락수

를 측정하는 방법

3) 부유입자 측정

부유입자수는 부유미생물수와 상냥히 단사성이 있다는 보고가 있으나, 이것은 미립자 오염이 적은 제조장소를 말하고 의약품 제조소 전반에 대해 말하는 것은 아니다. 상관성이 있는 시설도 있는 한편, 상관성이 없는 시설도 있다는 것에 유의하고 특히 공기출구와 같이 사장된 장소의 측정에 유의할 필요가 있다. 아래에 부유입자 측정법의 일례를 기술한다.

(1) 0.5 $\mu$ m 이상의 입자

광산란 원리를 이용한 장치를 사용하여 측정할 수 있다.

(2) 5.0 $\mu$ m 이상의 입자

시료 공기를 통과시킨 membrane filter 위에 채취된 입자를 현미경 계수기를 사용하여 측정할 수 있다.

(3) 부유 미생물

부유 미생물 측정법 참조

4) 작업대 표면등의 미생물오염 측정법

(1) 목적

이 시험법에 의한 미생물오염 시험결과는 낙하균 측정 및 부유미생물 측정의 경우와 같이 중요한 의의를 가지고 있다.

의약품 등의 제조 및 시험시설, 기계·기구의 표면, 내면 및 틈등의 미생물오염 균수를 정량적으로 시험하는 것은 전술한 부유미생물 측정과 더불어 원료 및 제품의 미생물오염을 측정하는 것 이상으로 좋은 참고가 될 것이다.

(2) 원리

시험하려고 하는 기계, 기구, 용기 시험대 등의 일정표면을 미리 멸균한 생

리식염수 정제수 또는 완충액 등으로 적신 적당한 크기의 멸균가아제 또는 멸균탈지면으로 잘 닦고 그것을 광구 병에 넣는다. 이 병에 일정량의 침출액을 가해서 흔들어 주거나 초음파(초음파는 살균력이 있으므로 살균력을 갖지 않을 정도의 약한 파장을 사용할 것)를 사용하여 진탕후에 이 침출액을 시료액으로 하여 배양하고 균수를 측정하는 방법이다.

(3) 배지

낙하균 측정법의 배지에 준한다.

(4) 용기 및 기구

① 멸균 광구 공전병

크기는 침출에 적당한 크기를 선택한다. 보통 침출액을 100mℓ로 하는 경우 250~300mℓ의 용기가 적당하다.

② 가제 또는 탈지면

보통 10~20cm<sup>2</sup> 정도의 적당한 크기를 접어서 건열 또는 고압증기 멸균한 것

③ 핀셋(pincette)

표면을 문지르기에 충분한 크기로서 건열 또는 고압증기 멸균한 것

④ Petri dish : 내경 8.5~9.0cm

(5) 조작

미리 멸균한 소량의 생리식염수 또는 적당한 침출액을 가아제 또는 탈지면에 적시고 핀셋으로 집어눌러 여분의 침출액을 제거한 후 시험하려는 장소의 일정면적, 예를 들면 약 30cm×30cm를 20~30°경사 각도로 전후 좌우로 몇번 문지른다. 이경우 가아제의 문지르는 면을 문지를 때마다 바꾸어가는 것이 좋다. 다음에 이 가제를 광구

공전병에 넣고 진탕한 후 시료액으로 한다.

(6) 배 양

시료액 약 1mℓ를 내경 9cm의 petri dish(세균용은 낮은 형태, 진균용은 깊은 형태) 2개에 분주하고 세균용 soybean casein digest agar(SCDA) 배지, 진균용은 potato starch dextrose agar(PDA) 배지 또는 glucose peptone agar(GPA) 배지에 chloramphenicol 100μg/mℓ 또는 penicillin G 100μg/mℓ + tetracyclin 100μg/mℓ를 첨가한 배지를 가해 혼화하여 평판으로 한다. 또한 소독제의 영향이 있다고 생각되는 경우에는 배지에 lecithin 및 polysorbate등을 가한 배지(SCDALP, PDALP 또는 GPALP)를 사용한다. 배양은 세균용 30~32°C에서 72시간, 진균용은 20~25°C에서 7일간 배양한다.

단 배양시간중에 확산균에 의해 균수를 측정할 수 없는 경우가 있기 때문에 매일 관찰하도록 하고 균수의 변동을 기록한다.

(7) 판 정

배양 완료 후 세균 및 진균 평판에 증식한 집락수를 계측하고 사용한 petri dish를 나누어 각각 평균을 구한다.

이 경우 평판 1개의 균수는 20~200이 되도록 희석 배수를 정한다. 판정은 표면을 문지른 단위면적에 대해서 침출액에 사용한 양에 알맞은 희석 배수를 구하고 이 희석 배수에 진균 및 세균의 평균치를 곱하여 균수로 한다.

예 : 평균집락수/mℓ × 침출액의 량/문지른 면적

\*유의사항 : 시료액이 명확히 혼탁되어 있는 경우에는 시료액을 10또는 100배로 희석한 후 혼화하여 평판으로 한다.

표 3 Autoclave의 멸균기준(KP)

온 도(°C)	압 력		멸균시간(분)
	psig	kg/cm <sup>2</sup>	
115	10	0.68	30
121	15	1.02	20
126	20	1.36	15