

무균세계 Bioclean Room의 최근동향

이 병 국 | KGMP 평가위원

E-mail : paulei@hanmail.net

1. Bioclean room의 미생물 관련 규격 변천

즉 미생물의 관리에 있다. 관리 주체별 연도별 규격 변화를 요약하면 다음 표와 같다.

Bioclean room의 중요한 특성은 Viable particle

표 1. 부유균 규격변천

Grade	Class	작업중 미생물 모니터시 cfu수									
		FDA 1987	WHO 1992		EU GMP 1996		USP 1998		FDA guidance 2004		
		cfu/m ³	샘플 빈도	cfu/m ³	샘플 빈도	cfu/m ³	샘플빈도	cfu/m ³	0.5 μ m/ft ³	샘플빈도	cfu/m ³
A	100	1	빈번히	<1	빈번히	<1	매작업시	<3	100	매작업시	1
B	100	-	적절한 간격	5	적절한 간격	10	매작업시	<20	1,000	"	7
C	10,000	25	"	100	"	100	주2회	<100	10,000	"	10
D	100,000	-	"	500	"	200	주1회	-	100,000	"	100

※ 작업중 : In operation 상태란 규정된 인원이 작업하고 설정된 운전조건으로 가동되고 있는 상태 (at rest : 기계는 가동되나 원료는 공급되지 않고 작업원은 없는 상태로 작업종료 후 15~20분간 경과한 상태)

※ FDA Guidance : dynamic state(in operation)에 매 shift monitor 한다.
Class 분류상 B Grade는 Class 1000으로 되어 있다.

※ Grade A와 B

A는 unidirection air flow B는 un-unidirectional air flow clean room Class 100이다.

표 2. FDA Guidance 2004에 의한 청정도 분류¹⁾

clean air classification(0.5 μ m/ft ³)	ISO Designation ²⁾	$\geq 5\mu$ m particle/m ³	microbiological active air action levels ³⁾ (cfu/m ³)	microbiological settling plats action levels ⁴⁾ (dia,90mm cfu/4hours)
100	5	3,520	1 ⁵⁾	1
1,000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,000	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

- 1) 생산 활동 중 공정품이 노출되는 주변의 청정도
- 2) ISO5는 Class100 EU의 Grade A에 상당한다.
- 3) 추천치임, 작업조건과 특성에 따라 Action Level을 적절히 정할수 있음
- 4) 낙하균 측정은 option 임
- 5) Class 100(ISO5)에서 미생물이 1이라 함은 실제 0을 의미함

표 3. USP G.I 1116(1998) 에서의 청정도 분류

Class 명칭 0.5 μ m 보다 큰 부유입자					부유 미생물	표면균 기계설비바닥	장갑/작업복
FED STD 209E	ISO 14644	미국관습	(m ³)	(ft ³)	cfu/m ³	cfu/24~30cm ²	cfu/24~30cm ²
M3.5	ISO 5	100	3,530	100	<3	3(바닥포함)	3/5
M5.5	ISO 7	10,000	353,000	10,000	<20	5	10/20
M6.5	ISO 8	100,000	3,530,000	100,000	<100	10(바닥)	

표 4. EU-GMP Annex1에서 미생물 한계 추천치(작업중)

Grade	미생물 오염수기준의 추천한계			
	부유균 cfu/m ³	낙하균(dia 90mm) cfu/4hours	표면균 contact plate (dia 55mm)	장갑 5손가락 cfu/장갑
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

표 5. KGMP 주사제 제조지침(안)

미생물의 동반에 의한 오염을 줄일수 있다.

청정 등급	부유입자			부유균 cfu/m ³ (작업시)	낙하균 dia 90mm cfu/4hours	환기횟수
	비작업시(기계는 가동)		작업시			
	>0.5 μ m/ft ³	>0.5 μ m/m ³	>0.5 μ m/m ³			
A	100	3,500	3,500	< 1	< 1	풍속 : 0.45m/s \pm 20%
B	100	3,500	350,000	10	5	20회/hr
C	10,000	350,000	3,500,000	100	50	20회/hr
D	100,000	3,500,000	-	200	100	20회/hr

표 6. WHO-GMP 공기청정도

등급	1m ³ 당 최대 미립자수		1m ³ 당 최대 생균수
	0.5~5 μ m	>0.5 μ m	
A (총류 작업구역)	3,500	없음	<1
B	3,500	없음	5
C	350,000	2,000	100
D	3,500,000	20,000	500

- 작업위치의 1ft 반경이내에서 Class100(ISO5) 유지
- monitor는 매 shift마다 중요구역에서 측정 remote counting system 추천
- 먼지가 발생하는 작업인 경우 작업초기 원료 투입전의 상태를 기준으로 한다.
- HEPA filter는 dynamic condition(작업중에) un-directional air flow가 되게 한다.
- 기류의 유동 pattern이 오염침투가 안되게 할 것. 난류나 덩어리 기류가 형성되지 않게 할 것. video tape 분석 등 유용하게 활용 기록한다.
- 미생물은 0일 것.

2. Guidance for industry

Sterile drug products produced by aseptic processing-CGMP 중 발취요약(clean room 에 관한 부분)

A. 중요구역-Critical area Class100(ISO5)

- 멸균된 원료약품 용기, 마개가 노출 되는 장소, 충전 밀폐전의 무균조작을 행하는 장소
- 부유입자 관리를 통하여 부유미립자의 혼입과

B. 보조청정구역(supporting clean areas)

- 보조구역은 여러 분류와 기능이 있다.
- 비무균 원료나 자재 제조가 끝난 제품 공정중 자재 장비, 용기, 마개가 준비, 보관 운송되는 구역
- Class100의 주변은
Class 10,000(ISO7)
Class 1,000(ISO6)
Class 100(ISO5)

Class 100,000(ISO8) 중요도가 낮은 구역(장비세척 등)

C. 청정구역 분리(clean area separation)

- 청정도가 높은구역에서 주변 낮은 구역으로 흐르게 한다.
- 높은 구역과 낮은구역 차압차는 10~15pa 유지(문 닫았을때)
- 문을 열때 외부공기 유입이 최소화 하게 유지하고 문틈간격을 철저히 관리 할 것.
- 같은 Class100의 작업실이 인접하더라도 무균 작업을 행하는 작업실이 최소차압이 12.5pa가 높게 할 것.
- 차압은 매 shift를 통하여 연속 측정하고 자주 기록할 것.
- alarm을 설치하고 편차 조사할 것.
- 환기회수 Class 100,000(ISO8)에서 20회/시 Class10,000과 Class100 더 빠른 환기 요구
 - 차압 모니터는 외부공기 침투의 지표이다.

D. 공기 여과 air filtration

(1) membrane

- 공기, 질소, CO2
 - Oil free, 미생물, 미립자
- 멸균 membran filter
 - autoclave air lines
 - lyophilizer vacuum breaks
 - 무균 원료, 제품 tank
- gas filter(vent filter)
 - 건조, 소수성 filter
 - integrity test, 설치시와 사용중 정기적으로

(2) HEPA

- leak test: gasket seal, filter media
 - 1) 2년에 한번
 - 2) 보수했을 때
 - 3) media fill을 하거나, 제품이 오염되었을 때
 - 4) 건열 멸균기(depyrogenation 목적) tunnel
- diethyl phthalate(DOP)
 - Poly-alpha-olefin(PAO)
 - 미생물 오염가능성이 없는 leak test aerosol 이 필요
- efficiency test, 여과율 측정
 - HEPA filter는 0.3µm입자 99.97% 여과할 것
- 상류 challenge 농도의 0.01%에 상당한 누세가 있으면, 위험수위로 간주
- 유속의 균일 도상, filter 내 또는 인근 filter 와의 차이조사
- 유속이 균일치 못하면 난류가 형성될 수 있음으로 오염가능하다.
- filter면에 6inch(15cm)와 중요구역 주변
- 초기설정 유속과 비교하고 filter 면에서 유속이 불규칙하면 filter 교환할 것
- 용역으로 측정하더라도 제조업자는 장비, 시방, 시험법, 수용한계 등에 책임을 갖고 측정활동을 도울 것.

E. 설계 Design

- 제조중 무균이 보장되게 할 것.
 - 노출기간이 짧게
 - 환경관리가 철저히
 - 제조공정을 적절하게 설계할 것.
 - 제조장비에 의해 오염되지 않게 설계된 장비 설치
 - 불필요한 작업자의 이동 최소화
 - 인간 공학적 장비의 배치

- 작업자수를 최소화
- 출구, 입구를 분리하여 출입구 사용 빈도를 낮춤
- 중요구역과 주변구역의 출입을 제한할 것.
- 환기회수의 변화로 오염공기의 침투방지
- 각종 장비는 무균조작 도중 방해가 되는 구조이거나 작업정지 등이 발생하지 않게 설계할 것.
 - 인위적 방해가 적도록 단순 하게 설계할 것.
 - on-line weight checker 등 자동화
 - sterilizer-in-place(SIP)
 - robotics
- 공정품의 이동시 적절한 무균조건유지 되도록 할 것.
 - lyophilizer의 반타 전이품 이동
 - 충전 line과 lyophilizer 입출 구역은 Class 100
 - 멸균된 용기의 보관 경질 plastic curtain barrier 사용
- 이중문 또는 이중문 멸균기를 청정도가 다른 구역의 중간에 설치할 것.
 - air lock 무균조작구역과 주변 낮은 구역 간에 설치하고 입실 시에 소독할 것.
 - 마개한 vial에 sealing 하기 전 무균보장 할 것. 잘못 막힌 vial의 사전 검색장치 등 확인필요
- clean room의 시공자재
 - 세척과 소독할 수 있을 것.
 - 이음새가 없을 것.
 - corner, 벽과 바닥, 등은 둥글게 할 것.
 - 매끄럽게 충격에 잘 견디며 청소가 쉬울 것.
 - 천정과 HEPA filter 사이가 새지 않게.
 - 불필요한 장비 시설 자체가 안 들어가게 할 것.
- 공정중 배관은 sanitary, Class100,000 이외에 배수구는 되도록 적게하고 오염안되게 설계할 것.

- 장비 설계는 멸균하기 쉽게 수평 표면이나 선반같이 되어 먼지가 쌓이지 않게 할 것. 장비는 공기의 흐름을 방해하지 않도록 설계할 것.
- 변동사항과 변경관리를 체계화 하고 설비의 정지시나 수리시에 대비할 것.

Appndex 1 Aseptic processing isolators isolator 사용으로 외부환경과 무균조작 line의 분리 또한 작업원 유래의 오염기회를 감소 시킬 수 있다. 사용자나 제작자 모두 여기에 맞는 관리 규범을 갖추어야 한다.

A. 유지관리

(1) 일반적 주의

- 부분적 누세 위험 점검
- 장갑 halvesuit 등에 이음새 부분에 누세를 매일 점검할 것.
- 이송 system gasket seal 의 점검
- 부품 대체기간 설정 필요

(2) 장갑의 완전성

- 양질의 재료, 교환주기와 빈도를 설정할 것.
- 현미경으로 결함 관찰
- 완전성 시험
- 이중 장갑 사용 권고

B. 설계

(1) 공기의 흐름

- open 과 closed형
- closed 형은 자재이송에 부속장치 설치
- open 형은 자재이송이 개방되어 공기차단을

위한 높은 차압유지

- closed 형의 경우 compact한 turbulnt flow 형을 채용 할 수 있다.
- 보통 unidirectional flow로 중요부분의 무균 작업을 보호하고 체계적으로 배출한다.
- 내부공기 순환은 필요한 청정도를 유지한다.

(2) 구성자재

- rigid wall type로 stainless steel 과 유리 사용
- 청소와 소독이 쉽고 내구성이 좋은 자재

(3) 차압

- 외부와 17.5~50pa
- 연결되는 경계(예 건저 tunnel)와 blance 유지
- 외부노출부에서 난류에 의해 외부공기 유입이 방지 되게
- 개구부에 class100(ISO5)유지 되게

(4) 청정도

- 내부 class100(ISO5) 유지
- 외부 보통 class 100,000(ISO8) 유지 개구부 구조와 자재 출입빈도에 따름
- class 100,000 이하에 설치하지 말 것.

C. 원료자재의 출입

출입구와 구조의 설계가 중요함

- 제조기계에 직접 접속하는 방법
- 신속 출입접속구(R.T.P rapid transfer ports)도 유효함
- 출입접속구에 국부적 HEPA filter unidirectional air flow 로 cover하는 방법
- mouse hole 기타 개구부들 설치하고 국부적으로 차압을 강하게 가하는 법

D. 소독

(1) 노출표면

- isolator의 내외 전 표면을 화학약제로 소독할 것.
- 장갑등 구석진곳의 소독 철저
- 특히 내부 청소 소독은 철저히 할 것.

(2) 효율

- bio indicator 사용으로 살균제 효율평가
- 보통 10⁻⁴~10⁻⁶의 감소율이 필요
- 살균제가 내부표면에 전면적으로 작용하도록
- chemical indicator도 정성적으로 쓸 수 있다.

(3) 빈도

- 한번 소독으로 여러날 사용할 때 타당한 소독 기간을 설정할 것.
- validation 할 것.

E. 충전 line의 멸균

- 충전 line 전반의 멸균 필요
- 보존설비는 열멸균에 내성을 보아 선정할 것.
- 열멸균(SIP)할 것.
- 최소 10⁻⁶ 보장할 것.

F. 환경 monitor

- isolator 내부의 공기, 표면, 장갑의 미생물수 미립자수 monitor 할 것.
- contact plate 사용 후 nutrient agar 철저히 제거
- 매 shift 주기적으로 monitor
- 배지가 소독제에 노출되지 않게 할 것.

G. 작업원

- 작업복으로부터 오염이 감소했지만 과소평가 말 것.
- 장갑은 수시 또는 주기적으로 교체할 것.
- 정밀한 무균조작 표준을 설정할 것.

- * 외부공기와 순환공기의 혼합
- * 배수구
- * 스프링클러 꼭지
- * 침투
- * 차압의 역전등이 있다.

3. 내용고형제의 환기장치 설계 경구용 제제의 HVAC

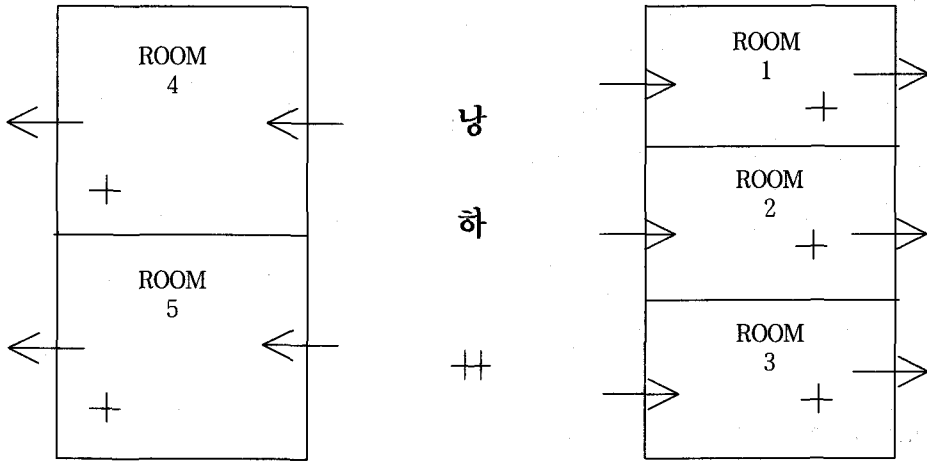
- 내용 경구제 제조는 직접 관리 대상이다. US CFR 210과 211의 cGMP는 guidance가 아니라 직접 적용하게 되어있다. 그래서 FDA는 cGMP에 대한 편의적인 대안을 실시할 기회를 주지 않고 있다. 쓰여진대로 해야 한다. 미국의 cGMP는 경구제 무균제 모두에게 적용한다. 제제 제조의 대응규정은 EU와 일본 규정이 유효하다.
- 경구제 제조에서도 원료의약품제조와 마찬가지로 제품보호에 3 level이 있다. Level I 일반, Level II 보호구역, Level III 관리구역이다.
- 그러나 API(원료의약품)와 달리 즉 생산 초기에서는 원료가 노출되어도 Level I을 쓸 수 있었지만 원료나 제품이 노출되는 제조구역 또는 sampling구역도 Level II나 Level III라야 한다.
- 실질적으로 sampling이나 제조단계의 오염과 교차오염원 으로서는
 - * 다양한 원료/시설중에 여러제품에서
 - * 작업원

경구제의 HVAC설계상 3단계의 예

- * Level I General 일반구역
창고와 많은 제조소에서 고품 내용제의 포장실
- * Level II Protected 보호구역
개별공정에 전용으로된 작업실에서의 sampling과 제조공정 기류의 차압관리방향 “청정낭하 개념”이 필요하다. 온도와 습도관리
제품의 변질과 교차오염의 방지
- * Level III Controled 관리구역
상기의 보호구역에서 HEPA공기여과, 작업실의 양압화 청정낭하에 대해 완충구역의 설정

그림 1. 경구제 작업실에서 Level II 보호구역의 HVAC설계에

밀폐문형의 설계



개방문형 설계

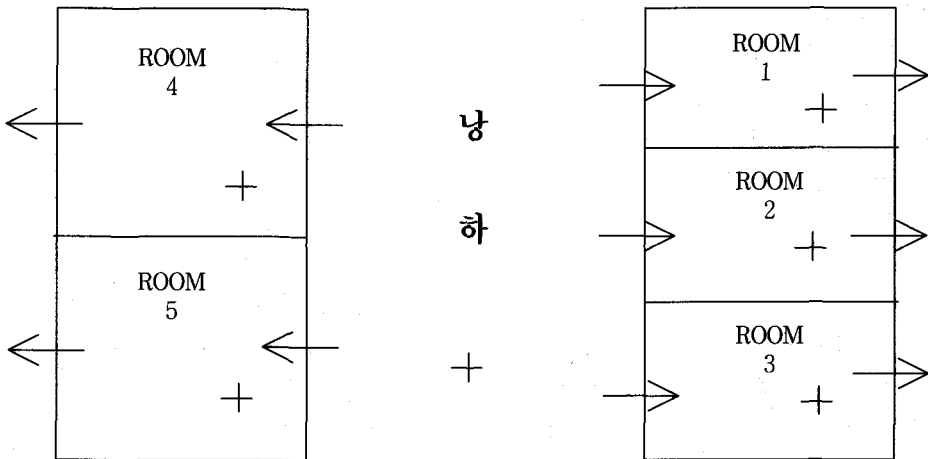
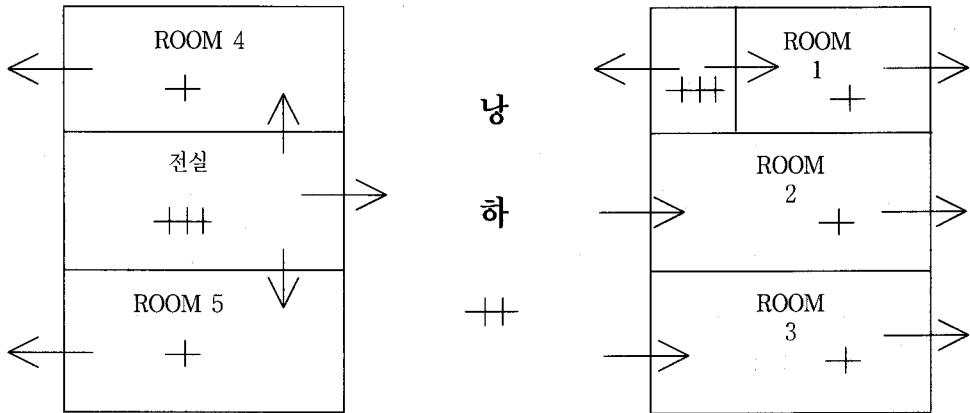


그림 2. 경구용제제 작업에 Level III 관리구역의 HVAC 설계 예



경구제 HVAC 의 중요지표

온 도

- Level I 에서 온도는 보통 고려하지 않는다.
- Level II 의 보호구역에서는 제품 보호에 따르나 보통 72°±5°F 범위이다. 온도는 일반적으로 목표 범위에 드는지 Monitor한다.
- Level III 관리구역에서는 72°±5°F로 설계되나 일부에서는 중앙점을 70°F 또는 68°F까지 설계하여 통풍이 잘안되는 작업복을 입은 작업원의 쾌적함을 돕는다.

습 도

- Level I 의 일반구역에서 습도조정은 없다.
- * 경구제 제조작업에 Level II 나 Level III 에서 습도가 조정된다. 보통 40±10% RH가 목표 습도범위이다. 이렇게 하여 관리구역에서 고형 경구제를 보호하고 미생물 발생을 최소화한다.

차 압

- Level II 의 밀폐문형의 차압은 양압 (±0.03inwg) (0.76mmH2O)으로하여 미립자 침입을 방지한다. 청정난하의 차압은 (++)0.06inwg (1.47mmH2O)라야된다.
- Level III 관리구역에서의 차압도 유사하게 조정한다. 그러나 무균작업원의 작업복 교환이 있으므로 갱의용 전실이 필요하다. 그림에서 여기는 0.09inwg(2.2mmH2O) 가 되게하여 일반난하와 격리 완충구역으로 한다.

환 기

- Level III 관리구역 외에는 제한이 없다. 관리구역은 Class 100,000에서 20회/시가 US209E에 의해 요구된다.

비 생물성 미립자

- 비생물성 미립자는 Level III 관리구역에만 적용한다.

요구수준은

Class 표시		공중부유 입자 한계 / ft ³
M6.5	100,000	100,000

- Class 100,000으로 되어 있으면 정기적 모니터로 한계가 유지됨을 확인한다.

생물성 입자

- * Level III 관리구역에서만 생물성미립자의 계수가 필요하다.

미생물 오염물의 한계는

Class 표시		한계 cfu/ft ³	(70cfu/m ³)
M6.5	100,000	2.5	

경구제의 HVAC System 설계

- 경구제 제조소의 환기 System 설계는 Level I 과 Level II 의 고려사항이 그대로 반영되고 경우에 따라 Level III 에도 고려될 필요가 있다.
- 제품이 존재하는 모든 경구제 시설은 다중생산이기 때문에 교차오염방지의 필요가 있다.
- 그러나 오염은 외부로부터도 발생할 수 있음을 인식해야 하며 최소한 ASHRAE 여과지수 80%를 인입공기에 적용함이 바람직 하다.
- 그러나 대부분 제제의 환기 System 에 입구온도의 온도와 습도가 관리되어야 함에 비추어 순환율을 80~90%로 함이 경제성 상으로 적절하다.
- 만일 재순환을 설계 할 경우에 제품의 교차오염방지를 위하여 99.97%효율의 HEPA Filter 재순환이 필요하다.
- 재순환 공기의 HEPA Filter는 AHU 중앙에 설

치할수 있고 작업실 단말 급기부에 설치할 수 있다.

설치비와 정비비, 주기적 DOP 완전성 시험이 단말설치보다 중앙설치가 낮아 진다. 그러나 초기 설치비가 적은대신 여과 실패시의 모든 하방 관련 제품에 오염시 손해액이 종말 설치하여 해당품목에만 오염될 때와 비교해 볼 필요가 있다.

- 단 설계 관련문제 예를 들어 자재의 종류 계장 등은 먼저 소개한 API와 같다.

환기 System 설계의 방안들

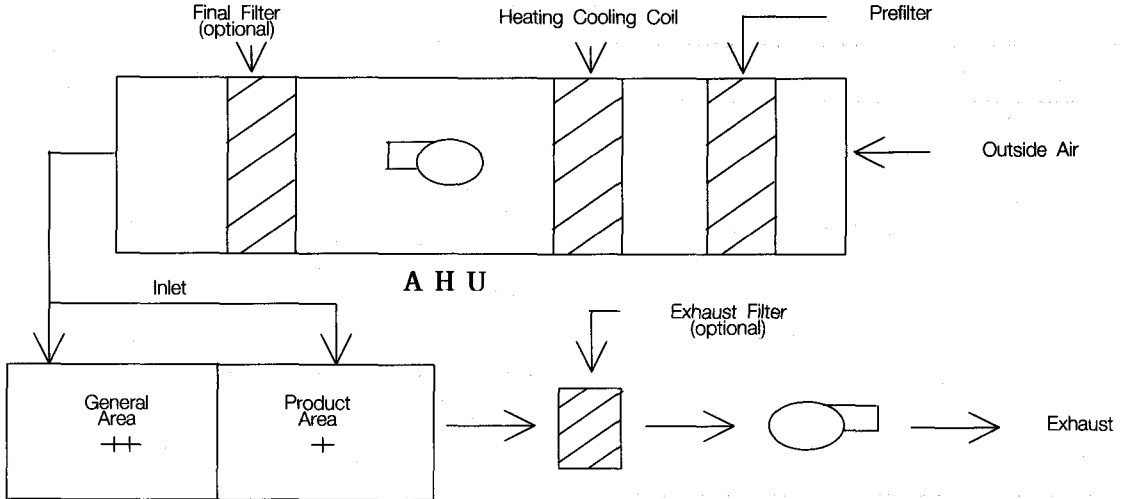
HVA 설계상 배열

몇가지 HVAC 설계상 배열법이 있다.

- 1) 단일 AHU로부터 인입과 배기에 여과 또는 비여과 불문하고 한번통과로 끝나는 형태 (Once through)
- 2) 단일 AHU로 인입부 배기부에 여과는 임의 사항이고 재순환공기를 사용하는 법
- 3) 입구부 배기부에 여과장치는 Option이고 재순환이건 Once through건 간에 복수 AHU 사용
- 4) 이상에 차압발생 구역 구비

이같이 설계방안은 제품과 제조공정상 특이사항과 규제 법규에 따른다.

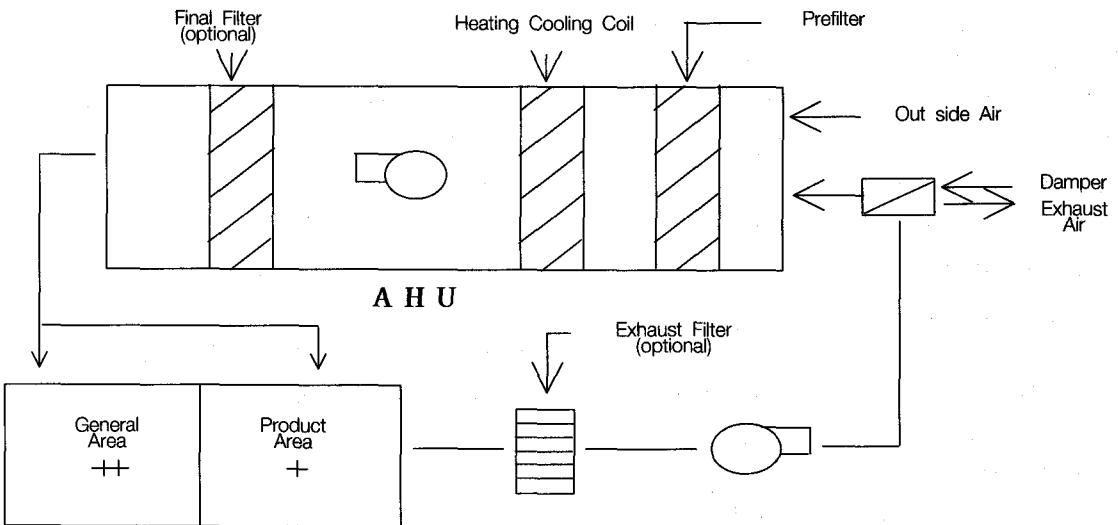
Type 1. HVAC Design → Once through Air



○ 이 Type는 인화성 용매등 위험물 취급의 화학 공장에서 보통쓴다. 전형적 in let filter 는 85% ASHRAE 이고 최종 Filter 는 만일 적용하면 95% ASHRAE 거나 99.97 HEPA이다.

최종 Filter 는 중앙보다 단말에 쓴다.
○ 배기 Filter 가 사용되면 50% 또는 그 이상의 ASHRE 급으로 분진 집진하거나 99.97% HEPA를 오염방지에 쓴다.

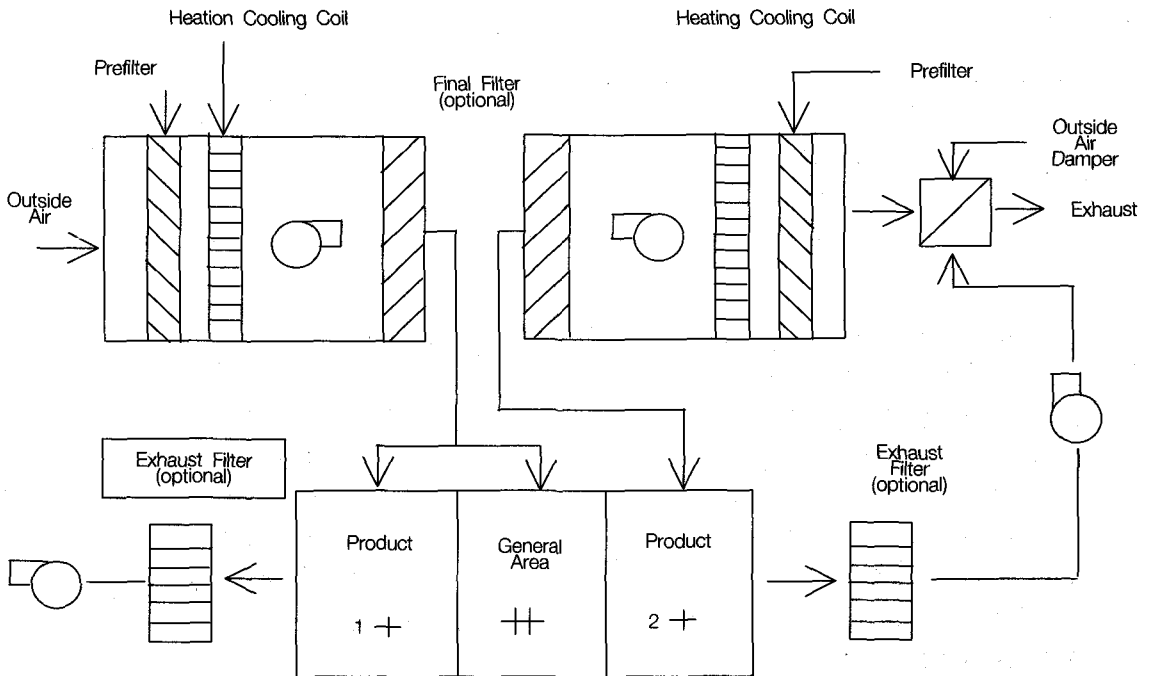
Type 2. HVAC Design → 재순환형



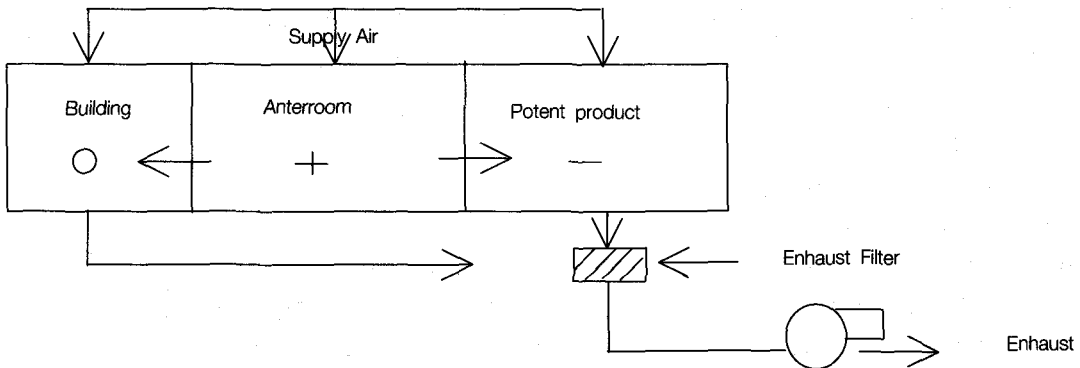
○ 제제작업에 보통사용하는 방식이며 특히 주사제에 사용한다. 온도, 습도 관리를 위한 Energy 비용 때문에 재순환하게 한다.

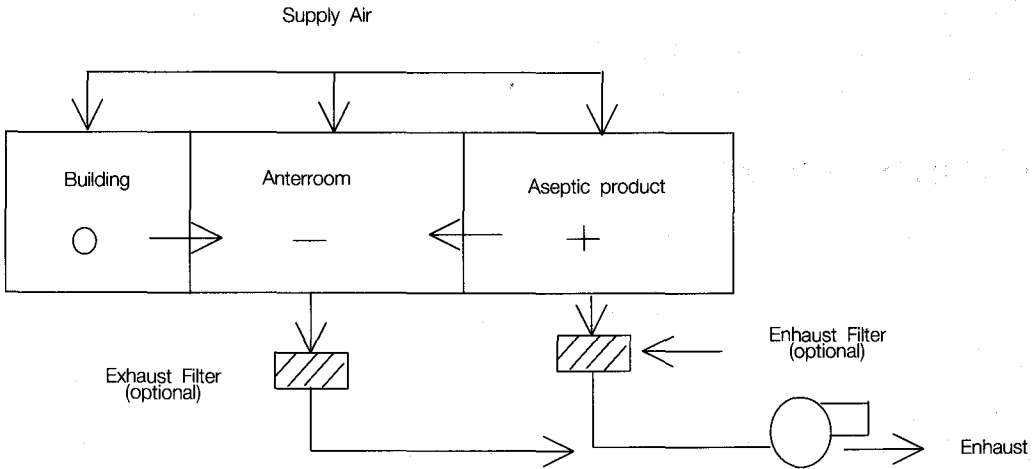
○ 단일품목 전용의 경우에는 HEPA Filter는 필요치 않으나 다품종 생산인 경우 재순환 경로에 HEPA Filter를 쓴다.

Type 3. HVAC Design → 복수 AHU



Type 4. HAVC Design 차압구역 설치





- 복수 AHU 사용은 희귀한 일이 아니다. 제품특성이나 공정의 필요성에 따라 여기에 제시한 방법이나 기타 배치법으로 배열한다.
- 차압구역은 공기가 Once through 건 재순환이건 독립적이다.
- 차압구역의 설정법은 제품의 필요성에 따르고 AHU와는 무관하다.

무균제제의 HVAC 설계

- 무균제제는 미립자, 미생물 endotoxin의 오염방지를 위해 강력한 관리를 요한다. 이들 오염방지책을 추구함에 있어 교차오염을 경시할 수 있다.
- 무균제제는 분말, 연고, 크림등을 포함하여 여러 가지 형태가 있다. 무균 원료의약품도 무균제제와 똑같이 관리한다.
- HVAC의 설계 개념이나 설비의 설계는 이들 다양한 제제의 특성에 맞추어야 한다.
- 어떠한 제품이건 무균조작을 하게되면 가장 중요 공정은 제품이나 용기/마개등이 환경에 노출

되는 공정이다.

- 무균제제는 “청정” 구역에서 제조되어야 하고 여기에는 사람의 출입과 기계기구와 원료의 출입은 적절한 Air Lock를 경유해야 한다.
- 청정구역은 적절한 기준이 유지되어야 한다. Class 100 Class 10,000 또는 Class 100,000 등으로 필요한 효율에 맞게 HEPA Filter를 통과한 공기가 공급되어야 한다.
- Filter는 종말에 설치되고 중앙집중된 HEPA를 보장할 수 있다. 무균공정의 통상 최저치의 분류는 표 7과 같다.
- 무균제제 작업에 실질오염원은 다음사항중의 미립자, 미생물, endotoxin 들로써
 - HVAC System
 - 원료의 공급
 - 용기 자재의 공급
 - 공정 작업
 - 공정 기계
 - 작업원 등이다.
- 이러한 문제를 해결하기 위하여 환기 System의 설계, 작업구역의 공기통과, barrier-isolation

표 7. 무균공정의 공기 분류도

공정	공기질의 Class
준비와 용기세척	Level 1 일반
용기 최종세척	100,000
멸균/탈Pyrogen을 위한 용기의 공급부	100,000
각종 용기등의 멸균/탈Pyrogen의 배출부	100
원료 Sampling	100,000
원료 칭량	100,000
조제	10,000
여과액 공급	10,000
Filter 장치	100
제품의 충전 / 밀봉	100
냉동건조기에 투입배출	100
마개와 Cap 씌우기	100

기술의 사용 종업원 교육등이 고려대상이다.

이런 위의 사항중에서 작업자로 부터의 미생물과 미립자의 오염이 청정실 작업에서 가장 큰 문제가 된다.

문헌으로부터 인용한 다음의 도표에서 보면 이 표는 총입자수의 표인데 이중 많은 입자는 미생물이다.

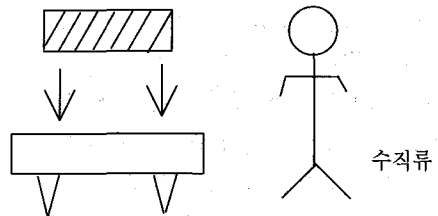
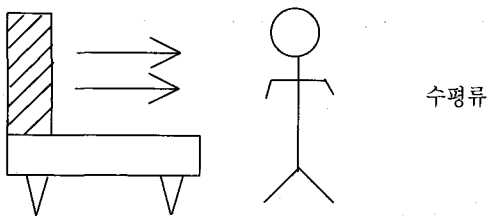
표 8. 개인당 일초에 발생하는 미립자수

활동	입자/초/일인당 0.5µm	1.0µm
청정실 복장으로 천천히 걷다.	1,000	480
청정실 복장으로 보통속도로 걷다.	10,000	5,000
평상복으로 보통 속도로 걷다.	45,000	20,000
평상복으로 빨리 걷다.	220,000	100,000

작업자가 미립자 관리에 가장 큰 문제이기 때문에 환기 Duct로부터 공기의 유동형식의 설계에 작업자와 무균작업물 간에 장벽을 쳐야한다. 이 장벽은 단일 방향류의 공기 유동이다.

다음 표에서 보는바와 같이 단일 방향류에는 수평류나 수직류가 있다.

단일 방향류 HVAC



무균제제의 HVAC에 중요지표

온 도

- Level I 일반구역에서 온도는 관리하지 않는다.
- Level II 관리구역에서는 72°±5°F 를 요구한다.(22.2°±2.7°C) (19.4°C ~ 20°C)
- 이 관습 범위보다 Level III에 대해서 중심온도를 72°F에서 67~68°F (19.4°C~20°C) 로 하는데 이는 무균작업시 작업자가 작업복을 많이 입기 때문이다.

습 도

- Level I 일반구역 즉 무균작업실 구역중의 Level I 구역의 습도관리는 하지 않는다.
- Level III 관리구역에서는 습도관리를 요한다. 주로 40±10% RH로 관리하나 어느공장의 경우는 더 낮은 35±10% RH를 쓸 경우도 있다. 이는 작업자를 공기유통이 없는 작업복을 입거나 무균제제 작업에서 쾌적하게 하기 위함이다.

차압

- FDA 지침에서 무균작업의 Level III 관리구역 당 0.05inch w.g의 차압으로 외부를 포위하게 했다.(1.27mm H2O)
만일 이 권고를 따르면 외부로부터 Class 100 환경에 도달하려면 0.15inch w.g의 압차를 갖게 된다.
- 실무적으로 0.03inch w.g(0.76mm H2O) 의 차압이 적정하다고 권하고 있다.
- Class 10,000 작업실이 Class 100의 중요공정을 싸고 있을때 공장에서 환기 회수를 더 높여 50회 또는 그 이상/시간 으로 설계한다.
Class 100은 더 많은 환기회수를 요구한다.
- 제조공정이 노출되는 중요 공정 구역의 미립자

관리 작업은 제조 속도나 작업대에 작업원수에 따른다.

가장 전형적으로 많은 공장에서 Class 100의 작업실에 600회/시의 환기회수로 설계한다.

비 생물성 미립자

- 비 생물성 미립자의 한계가 정기적으로 측정하고 관리하여 다음의 3가지 분류에 맞도록 관리해야 한다.

이 미립자 한도는

급 표시		부유미립자 한도 / ft ³ >0.5μm
M 3.5	100	100
M 5.5	10,000	10,000
M 6.5	100,000	100,000

생물성 입자

- 생물성 입자의 관리는 가장 중요한 항목이다.
- 부유균 표면균, 작업자 유래의 생물성 입자를 자주 측정해야 한다.

한도는 다음에 논한다.

급표시		생물성 미립자 cfu/ ft ³
M 3.5	100	0.1
M 5.5	10,000	0.5
M 6.5	100,000	2.5

- 무균구역의 HVAC System 설계에는 여러 요인을 고려해야 한다.

작업상 문제

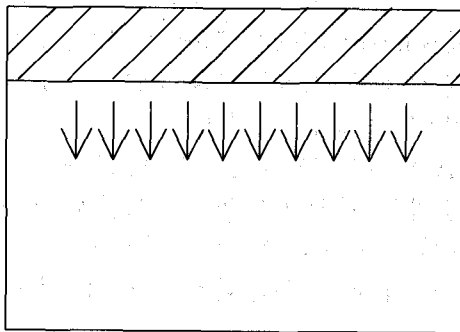
- 작업자가 무균제제 제조에 가장큰 위험 요인이다.

- 작업자가 지정된 작업복을 착용했어도 마찬가지로 이다.
- 작업자 문제를 염두에 두고 HVAC System을 설계 하려면
 - 무균 중심부에 작업자수를 제한 할것.
 - 무균 용기 위를 작업자가 통과하지 않게 할것.
 - 중요구역으로부터 작업자를 멀리 배치할것.
 - 제조 Line에 정상작업상 작업자의 통과가 필요 하면 고정장갑 장치를 사용할 것.
 - 무균복 착용과 탈무균복실을 분리할것.

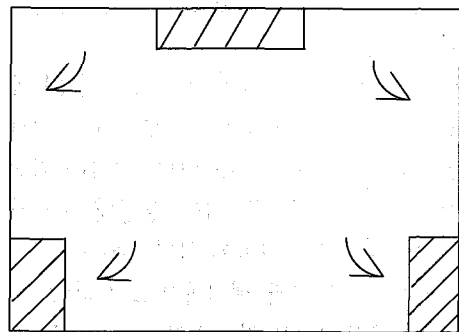
물리적 문제

- HVAC System 의 능력은 물리적 설계구조에 관련된다. 몇가지 고려되는 점은
 - 표면이 매끄럽고 부서지지 않는 벽과 천정
 - 이음매가 없는 바닥재
 - 바닥 벽 이음새가 덮혀 있을것.
 - 문의 간격과 여유한계
 - 여닫이 문과 미닫이 문

기류치환



난류



공기 공급과 배기구 위치

- Class 100구역에서는 공기공급이 전작업면에 미친다. 조명은 보통 좁고 긴 등의 형태로 되어 전구는 단일방향류에 방해가 되지않게 되어있다.

- Air Lock 의 사용과 Pass box 의 사용
- 높은 청정도실에 들어갈때
 - 중요구역의 위치
 - 중요구역이나 제품 노출구역에서 공기의 와류나 구석진 곳이 없도록 장비설계

공급공기와 배기 위치

- 실내의 공기유통형식에 주의깊게 고려할것.
- Class 100 구역에서는 단일 방향류로 설계할것.
- 공기는 90ft/min ±20% (27.36m/min)의 속도로 HEPA Filter에서 나와 공정품의 노출표면을 거쳐 배기된다.
- 공정품의 노출면에 현저한 난류가 있어서는 안된다. 이를 기류치환이라고 한다.
- Class 10,000구역에서도 기류치환으로 설계 하지만 제품의 노출이 없어 엄격성이 떨어진다.
- Class 100,000 구역에서는 일반적으로 역류나 혼합류이다. 이를 난류라고 한다. 기류치환과 난류는 다음에서 보여준다.

작업면위에 공기 흐름이 가리워 방해되어서는 안된다.

- Class 100구역의 배기는 하방으로 하는데 보통 벽전체의 길이에서 배기한다.

- Class 10,000 구역의 공기 흡입은 다음 세가지 점에 유의한다.
 - 목적하는 환기회수에 맞는 공기량의 공급
 - 기류 패턴은 대체적으로 단일 방향류에 가깝게 한다.
 - 기류에 적합한 수의 HEPA Filter 표면을 가질것.
 - 배기는 하방배기이고 구석 낮은곳에 위치한다.
- Class 100,000의 공기 공급은 상기의 여거 요인을 고려하나 공기가 치환형이 아니고 난류형이다.

공기 공급은 실의 천정과 같이 높은데서 한다. 최소 환기회수는 최소 20회/시간 이다.

공기의 배기는 낮은곳 주로 구석으로 한다.

공기는 실의 높은 곳에서 낮은 곳으로 공기가 쓸어내듯이 설계한다.

천정으로 배기하는 경우는 없게 한다.
- 국소 공기 유동패턴

HVAC 의 설계는 작업중 실의 조건을 고려해야 한다.

전형적으로 단일방향 치환류로써 중요공정구역들이 보호되게 한다.

기계가 가동되면 작업자의 운동이 공기유동패턴에 변화를 줄 수 있다. 혹은 가열기계나 냉각기계가 기류의 변동을 줄 수 있다. 그러나 필요한 부위의 공기유동패턴은 이들 영향에 불구하고 단일 방향류가 유지되어야 한다. 공기는 작업이 노출되는 청정측에서 배기쪽으로 흘러야 된다. 실내공기 유동패턴은 작업조건별로 Smoke test 로 검증해야 하는데 다음에 논한다.

수평 또는 수직 단일방향류

무균제재 생산의 충전공정에 수평 또는 수직 단일방향류를 다 사용한다.

자동 연속 충전이고 작업자의 운동이 적은 경우에는 수직 단일 방향류가 보편적이다. 개개별로 충전 밀봉하는 작업에서는 수평방식이 쓰여지고 있으나 근래에는 수평방식에 장갑상자형의 Darrier를 추가하여 쓰고있다.

개방형 수평방식은 다음 2가지 이유로 추천되지 않고 있다.

첫째, 작업자에 부딪쳐 나오는 단일방향류가 오염물의 역류도 일어나게 할 수 있다.

둘째, 작업자에 의해 가려지는 부분은 수평류상 가능한 구석(dead zone)을 형성하게 한다.

- 공기의 재사용은 제품의 교차오염을 가능케 하는데 HVAC 설계에 이점을 고려해야 한다.

Air Filter 배치

- 보통 무균작업실에 재순환 공기를 사용한다. 온도습도를 조정하는데 Class 100인 경우 많은 양의 공기처리비가 들며 한번쓰고 버리는 100% out 방식은 거의 쓰지 않는다.
 - 공기의 재순환은 공급공기의 85±5%로 설계한다.
 - 첫째 terminal HEPA filter 즉, 공기공급의 종말에 설치하는 방식은 Class 10,000과 Class 100에서는 절대적 요건이다.
 - HVAC 설계자의 의견에 따르면 Filter면에 포립된 미립자가 HEPA filter 를 막히게 하면 filter 면의 공기통과의 감소를 가져온다.
 - 종말 filter와 막히면 다음 3가지 가능한 대책이 있다.
 - 빈번한 종말 filter 교환
 - 공기 유량 조정
 - 종말 filter 외에 AHU에 중앙 HEPA filter bank 설치
- 이 세가지 모두 비용이 많이드는데 대부분 회사

는 세 번째 중앙 HEPA를 설치한다. 이유는 종말 filter에 청정공기를 공급하면 빈번한 비싼 공기량을 조정할 수 있다. 이때 단지 중앙 HEPA를 자주 교환해야 하는데 전체적 정비비는 낮추어진다.

또한 HEPA가 직렬로 있으면 종말 filter 가 Dop test 상 사고있을 때에도 보호될 수 있다. 그 외 만 HVAC System 설계상 고려점은 다음과 같다.

- HVAC 의 duct는 부스러기가 발생하지 않아야 되고 먼지가 쌓이지 않게 선반처럼 된곳이 없어야 한다. 또한 용이하게 청소할 수 있어야 한다. class 10,000 과 class 100 에서는 Stainless 강판의 duct가 추천된다.
- HVAC 의 duct 는 연결부위 Seal 이 잘되어야 한다.
- Duct는 살균제에 잘 견뎌야 된다.
- 제습장치 설계에는 물이 고이지 않게 되어야 한다.
- 조습장치는 청정증기를 써야된다.
- Duct 설계에 Dop의 주입구와 Dop 측정구를 중앙 HEPA 와 종말 HEPA의 상류에 설계해야 한다. 또한 중앙 HEP의 하류측에도 이 사항이 필요하다.

조정장치

- 무균제제의 생산에는 청정환경이 필요하다. 하나는 미립자가 낮은 수준이어야 되고 다른 하나는 미생물이 없어야 된다. 관의 한계는 다음 항목의 규격에 따른다.
 - 온도
 - 습도
 - 차압
 - 미립자

- 생물성 입자

온도와 상대습도의 한계는 제품에 따라 다르지만 보편적으로 72°±5°F (22.2°±2°C) 와 40±10% RH이다.

많은 설계에서는 더욱 낮추어 중심점을 68°F(20°C) 와 35% RH로 맞추어 작업자의 편의를 도모하고 정상작업중에 운동에 따른 증기 발생과 호흡에 따른 입자발생을 줄이는데 있다.

- 온도, 습도의 연속적 측정과 기록이 연속적 조정과 더불어 필요하다.
- 작업실간의 차압도 연속적으로 class 100 구역에서 EU의 기준에 따라 연속적으로 측정하고 기록해야 한다.
- 최근의 미국기준에도 class 100 구역에서 작업시 일교대에 한번씩만 차압을 측정기록하게 되어있다.
- 그러나 class 100 zone에서 EU 기준에 연속적 측정과 기록이 요구되기 때문에 미국에서도 EU향제품과 같이 설비설계에 반영하기를 바라고 있다.
- 차압의 연속적 조정을 조정 damper를 통해 유지하는것도 추천된다.
- class 10,000 과 class 100,000에서의 연속 차압 측정은 필요하지 않다. 측정도 주기적으로할 수 있고 relief damper를 통한 차압조정도 필요하다고 인정되면 할 수 있다.
- 미립자 측정은 미국이나 EU표준에 연속적으로 할 필요는 없다. 그러나 광학적 방법에 의해서 무균실에 연속 미립자 측정과 기록 기록의 저장, 경고음 발생등 기능을 갖추어 영구설치할 수 있도록 개발 되어 있는데 일부 공장에서 이런 System을 설치 한곳도 있다.
- 미립자 측정을 청정실내에서 다점 측정 System을 쓸수 있으나 한 시점 한점의 측정만 가능 하다.

- 고정점 미립자 측정장치의 설치에는 몇가지 중요한 고려점이 있는데
 - 고정점 공기 sample 측정기의 설치에 작업실의 최악조건을 찾아 설치 할 것.
 - 적절한 sampling 빈도의 고려
 - 소수의 고정점 sample 단위와 휴대용 sample 단위와의 data상 상관성
 - alert action level 설정을 위한 data 해석
 - 제조구역에서의 측정장비 설치는 소독할 수 있어야 된다. 장비들은 청소가 가능하고 멸균이 가능한 표면이어야 된다. 미립자의 축적이 없도록 설치되어야 한다.
- 제품과 직접 접촉하는 측정 장비는
 - 먼지의 축적이 방지 될 것. 제조제품의 먼지도 포함한다.
 - 제품 오염의 원인이 되지 않을 것.
 - 사용하는 청소, 멸균에 내성을 갖출 것.
 - 제품과 접촉하여 변질 하지 말 것.
 - 감지부로부터 조정장비의 위치는 청소가 쉽고 오염의 가능성이 적은 것.