

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 Blow-Fill-Seal(BFS) 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 Blow-Fill-Seal(BFS)에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 Blow-Fill-Seal(BFS)와 관련된 내용을 주요 발췌하였으니 업무에 많은 도움이 되시기를 바랍니다.

관련 규정

- PIC/S GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (202209)
- 별표 1 무균의약품 제조(의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 202312)
 - 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정[시행 2023. 12. 28.] [식품의약품안전처 고시 제2023-94호]
 - 부칙 <제2023-94호, 2023. 12. 28.>
 - 제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 별표 2 및 별표 2의2의 개정규정은 고시 후 1년이 경과한 날부터 시행하며, 별표 1의 개정 규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.
 - 1. 무균 완제의약품 : 별표 1(제8.10호자목 및 제8.13호다목 제외)의 개정 규정은 고시 후 2년이 경과한 날, 별표 1 제8.10호자목 및 제8.13호다목의 개정규정은 고시 후 3년이 경과한 날
 - 2. 무균 원료의약품 : 고시 후 3년이 경과한 날

용어

Blow-Fill-Seal (BFS) – A technology in which containers are formed from a thermoplastic granulate, filled with product, and then sealed in a continuous, integrated, automatic operation. The two most common types of BFS machines are the Shuttle type (with Parison cut) and the Rotary type (Closed Parison).

저. “블로우/충전/밀봉(Blow/Fill/Seal, BFS)”이란 연속적이고 통합적이며 자동화된 작업으로, 열가소성입자로 용기를 만들고 제품을 충전한 후 밀봉하는 기술을 말한다. BFS 기계의 가장 흔한 두 가지 유형은 셔틀 타입(패리슨 절단부가 있는)과 로터리 타입(폐쇄형 패리슨)이다.

Parison – The “tube” of polymer extruded by the BFS machine from which containers are formed.

르. “패리슨(Parison)”이란 용기를 성형하는 BFS 기계에서 압출되는 고분자 튜브를 말한다.



Blow-Fill-Seal(BFS)와 관련된 내용을 주요 발췌 내용

8 Production and Specific Technologies 8. 제조 및 구체적인 기술

Blow-Fill-Seal 8.12 블로우/충전/밀봉(BFS) 기술

8.105 Blow-Fill-Seal equipment used for the manufacture of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.

The conditions at the point of fill should comply with the environmental requirements of paragraphs 8.3 and 8.4.

가. 최종 멸균 제품의 제조에 사용되는 BFS 장비는 최소한 D등급의 환경에 설치해야 한다. 충전 지점은 제8.1호다목 및 라목의 환경 요건을 준수해야 한다.

8.106 BFS used for aseptic processing:

나. 무균 공정에 사용되는 BFS 기술

i. For shuttle type equipment used for aseptic filling, the parison is open to the environment and therefore the areas where parison extrusion, blow-moulding and sealing take place should meet grade A conditions at the critical zones.

The filling environment should be designed and maintained to meet grade A conditions for viable and total particle limits both at rest and when in operation.

1) 무균 충전용 셔틀식 장비의 경우 패리슨이 해당 환경에 개방되어 있고, 따라서 패리슨(parison) 압출, 블로우 몰딩 및 밀봉이 진행되는 구역은 중요 구역에서 A등급 조건을 충족해야 한다. 충전작업 환경은 비 작업 시와 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

ii. For rotary-type equipment used for aseptic filling, the parison is generally closed to the environment once formed, the filling environment within the parison should be designed and maintained to meet grade A conditions for viable and total particle limits both at rest and when in operation.

2) 무균 충전에 사용되는 로터리 타입 장비의 경우 패리슨은 형성된 후 일반적으로 폐쇄되며, 패리슨 내의 충전 환경은 비 작업 시 및 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

iii. The equipment should be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used.

The microbiological monitoring of operators wearing grade A/B clothing in a grade C area, should be performed in accordance with risk management principles, and the limits and monitoring frequencies applied with consideration of the activities performed by these operators.

3) 장비는 A등급 및 B등급 작업복을 사용하는 경우 최소한 C등급 환경에 설치해야 한다. C등급 구역에서 A/B등급 작업복을 입은 작업원에 대한 미생물 모니터링은 위험 관리 원칙에 따라 수행되어야 하며 해당 작업원이 수행하는 활동을 고려하여 한계 기준과 모니터링 빈도를 적용해야 한다.

8.107 Due to the generation of particles from polymer extrusion and cutting during operation, and the restrictive size of critical filling zones of BFS equipment, in operation monitoring of total particle for BFS equipment is not expected.

However, data should be available to demonstrate that the design of the equipment ensures that critical zones of the filling process environment would meet grade A conditions in operation.

다. 작업 중 고분자 압출 및 절단 시 생성되는 입자와 BFS 설비의 중요 충전 구역 크기가 제한된 점으로 인해 BFS 설비에 대한 작업 중 총 입자 모니터링은 기대되지 않는다.

그러나 충전 공정 환경의 중요 구역이 작업 시 A등급 조건을 충족함을 장비의 설계가 보장한다는 점을 증명할 수 있는 데이터가 이용 가능해야 한다.

8.108 Viable environmental monitoring of BFS processes should be risk-based, and designed in accordance with section 9 of this Annex.

In operation viable monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly.

For rotary-type BFS equipment, it is acknowledged that monitoring of the critical filling zone may not be possible.

라. BFS 공정의 실행 가능한 환경 모니터링은 위험 기반으로 진행해야 하며 이 별표 제9호에 따라 설계해야 한다.

설비 조립 등 중요 공정의 전체 기간 동안 작업 중 실행 가능한 모니터링을 수행해야 한다.

로터리 타입의 BFS 설비의 경우, 중요 충전 구역에 대한 모니터링이 가능하지 않을 수 있다는 점을 인지한다.

8.109 The environmental control and monitoring programme should take into consideration the moving parts and complex airflow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs of the process, (e.g. through the use of airflow visualization studies and/or other equivalent studies).

Environmental monitoring programmes should also consider factors such as air-filter configuration, air-filter integrity, cooling systems integrity (see paragraph 6.21), equipment design and qualification.

마. 환경 관리 및 모니터링 프로그램 이행 시 BFS 공정으로 형성되는 이송 부품 및 복잡한 공기흐름 통로와 공정에 따른 고열 출력 효과를 고려해야 한다(예: 공기흐름 시각화 연구 및 필요한 경우 이에 상응하는 연구를 통해).

환경 모니터링 프로그램은 또한 에어 필터 구성, 에어 필터 완전성, 냉각 시스템 완전성(제6.4호가목 참조), 설비 설계 및 적격성 평가 등의 요인을 고려해야 한다.

8.110 Air or other gases that make contact with critical surfaces of the container during extrusion, formation or sealing of the moulded container should undergo appropriate filtration.

The quality of gas used and the effectiveness of gas filtration systems should be **verified periodically** in accordance with paragraphs 6.18 and 6.19.

바. 몰딩(moulding)한 용기의 압출, 성형 또는 밀봉 중 용기의 중요 표면과 접촉한 공기 또는 기타 가스에 대해 적절한 여과를 이행해야 한다.

이 별표 제6.3호가목 및 나목에 제시된 바와 같이 사용된 가스의 품질과 가스 여과 시스템의 효율성을 주기적으로 검증해야 한다.

8.111 **Particulate and microbial contamination of the polymer granulate** should be prevented by appropriate design, control, and maintenance of the polymer granulate storage, sampling and distribution systems.

사. 미립자 및 고분자 과립의 미생물 오염은 고분자 과립 보관, 검체 채취, 분배 시스템의 적절한 설계, 관리 및 유지를 통해 방지해야 한다.

8.112 The capability of the extrusion system to provide appropriate sterility assurance for the moulded container should be understood and validated.

The sampling frequency, the **bioburden** and, where applicable, **endotoxin/pyrogen levels of the raw polymer** should be defined and controlled within the PQS and considered in the CCS.

아. 몰드된 용기에 대한 적절한 무균성을 보장하도록 압출 시스템의 능력을 이해하고 밸리데이션 해야 한다. 검체 채취 빈도, 바이오버든, 해당하는 경우 정제되지 않은 고분자의 엔도톡신 및 발열성물질 수치를 의약품품질시스템 내에서 정의 및 관리해야 하며 오염관리전략에서 고려해야 한다.

8.113 Interventions requiring cessation of filling and/or extrusion, moulding and sealing and, where required, re-sterilisation of the filling machine should be clearly defined and described in the filling procedure, and included in the **APS** as relevant (see paragraphs 9.34, 9.35 and 9.36).

자. 충전 또는 압출, 성형 및 밀봉의 중단을 요구하는 간섭과 필요에 따라 기계의 재멸균을 요구하는 간섭에 대해 충전 절차서에 명확히 규정하여 기술해야 하며, 적절한 경우 무균공정모의시험에 포함해야 한다(제9.5호가목, 제9.5호라목, 제9.5호마목 참조).

8.114 The controls identified during qualification of BFS should be in alignment with the site's CCS. Aspects to be considered include but are not limited to:

차. BFS 적격성평가 중 확인된 관리대책은 제조소의 오염관리전략과 일치해야 한다.
고려해야 할 측면은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. determination of the boundaries of the critical zone,

1) 중요 구역의 경계선 설정

ii. environmental control and monitoring, both of the machine and the background in which it is placed,

2) 환경 관리 및 모니터링(기계와 기계가 위치한 환경 모두에서)

iii. personnel gowning requirements,

3) 작업원 갱의 요건

iv. integrity testing of the product filling lines and filtration systems (as relevant),

4) 제품 충전 라인 및 여과 시스템의 완전성 시험(관련된 경우)

v. duration of the batch or filling campaign,

5) 제조단위 또는 충전 캠페인 기간

vi. control of polymer granulate, including distribution systems and critical extrusion temperatures,

6) 분배 시스템 및 중요 압출 온도를 포함한 고분자 과립의 관리

vii. cleaning-in-place and sterilisation-in-place of equipment as necessary,

7) 설비의 자동세척장치 및 자동멸균장치(필요한 경우)

viii. machine operation, settings and alarm management (as relevant).

8) 기계 운전, 설정 및 알람 관리(관련된 경우)

8.115 Critical process parameters for BFS should be determined during equipment qualification and should include, but are not limited to:

카. BFS에 대한 **중요 공정 매개변수는 장비 적격성평가 중 결정**되어야 하며 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. clean-in-place and sterilisation-in-place of product pipelines and filling needles (mandrels);

1) 제품 파이프라인 및 충전 바늘(맨드릴)의 자동세척장치 및 자동멸균장치

ii. setting, maintenance and monitoring of extrusion parameters, including temperature, speed and extruder throat settings for parison thickness;

2) 패리슨 두께에 대한 온도, 속도 및 압출기 스로트(throat) 설정 등 압출 매개변수의 설정, 유지관리 및 모니터링

iii. setting, maintenance and monitoring of mould temperatures, including rate of cooling where necessary for product stability;

3) 제품 안정성에 필요한 경우 냉각률을 포함하여 몰드 온도 설정, 유지관리 및 모니터링

iv. preparation and sterilisation of ancillary components added to the moulded unit, e.g. bottle caps;

4) 몰딩 장치에 추가되는 보조 자재(예: 병 뚜껑)의 준비 및 멸균

v. environmental control, cleaning, sterilisation and monitoring of the critical extrusion, transfer and filling areas as relevant;

5) 중요 압출, 이송 및 충전 구역의 환경 관리, 세척, 멸균 및 모니터링

vi. batch-specific testing of package wall-thickness at critical points of the container;

6) 용기의 중요 지점에서 포장 벽 두께의 제조단위별 시험

vii. settings for correct filling volumes, speeds and uniformity;

7) 올바른 충전 용량, 속도 및 균일성 설정

viii. settings for any additional printing (batch coding), embossing or debossing to ensure that unit integrity and quality is not compromised;

8) 장치 완전성 및 품질이 손상되지 않음을 보장하는 모든 추가 프린팅(제조단위 코딩), 엠보싱 또는 디보싱 설정

ix. methods and parameters for integrity testing of 100% of all filled containers (see paragraph 8.22);

9) 모든 충전된 용기에 대한 100% 완전성 시험 방법 및 매개변수(제8.3호 다목 참조)

x. settings for cutters or punches used to remove waste plastic surrounding filled units (flash removal).

10) 충전된 장치 주변의 필요없는 플라스틱을 제거하는 데 사용되는 절단기 또는 펀치 설정(플래시 제거)

8.116 Appropriate procedures for the verification, monitoring and recording of BFS critical process parameters and equipment operation should be applied during production.

타. 생산 중 BFS 중요 공정 매개변수 및 설비 작업에 대한 확인, 모니터링 및 기록시에 적절한 절차를 적용해야 한다.

8.117 Operational procedures should describe how blowing, forming and sealing issues are detected and rectified.

Rejected units or sealing issues should be recorded and investigated.

파. 작업 절차는 블로우, 성형 및 밀봉 문제를 감지하고 시정하는 방법을 포함해야 한다.
부적합 처리된 용기 또는 밀봉 문제를 기록 및 조사해야 한다.

8.118 Where the BFS process includes the addition of components to moulded containers (e.g. addition of caps to LVP bottles), these components should be appropriately decontaminated and added to the process using a clean, controlled process.

하. BFS 공정이 몰딩된 용기에 구성품을 추가하는 경우(예: LVP 병에 뚜껑 추가), 이러한 구성품은 청정하고 관리된 절차를 통해 적절하게 오염제거 후 공정에 투입되어야 한다.

i. For aseptic processes, the addition of components should be performed under grade A conditions, to ensure the sterility of critical surfaces, using pre-sterilised components.

1) 무균공정의 경우, 중요 표면의 멸균성을 보장하기 위해 구성품의 추가는 사전 멸균된 구성품을 사용하며 A등급 조건에서 수행해야 한다.

ii. For terminally sterilised products, the validation of terminal sterilisation processes should ensure the sterility of all critical product pathways between the component and moulded container, including areas that are not wetted during sterilisation.

2) 최종멸균제품의 경우, 최종멸균공정 밸리데이션을 통해 멸균 중 젖지 않은 구역을 포함하여 구성품과 몰딩된 용기 사이에 존재하는 모든 중요한 제품 경로의 멸균성을 확인해야 한다.

iii. Testing procedures should be established and validated to ensure the effective sealing of components and moulded containers.

3) 시험 절차는 구성품과 몰딩된 용기의 효과적인 밀봉을 보장하도록 설정되어 검증되어야 한다.

8.119 Appropriate maintenance procedures should be established based on risk, and include maintenance and inspection plans for items critical to unit sealing, integrity and sterility.

거. 위험에 기반한 적절한 유지관리 절차를 확립해야 하며, 이 절차에는 용기의 밀봉 및 완전성의 효율성에 중요한 물품의 유지관리 및 검사 계획이 포함되어야 한다.

8.120 The moulds used to form containers are considered critical equipment and any changes or modification to moulds should result in an assessment of finished product container integrity, and where the assessment indicates, should be supported by validation.

Any issues identified that indicate a potential product quality concern should be documented and investigated.

너. 용기 성형 시 사용되는 몰드는 중요 설비로 고려되며, 몰드에 변경 사항이 있는 경우 완제품 용기 완전성을 평가하고 평가 후 필요한 경우 밸리데이션을 통해 입증해야 한다.

제품 품질에 잠재적인 우려 사항이 있을 것으로 파악된 모든 문제를 문서화하고 조사해야 한다.

End of Document

바이옴서포트는 2000년에 설립된 이래로 소중한 고객님 및 파트너님과 함께 성장하고 있습니다.
www.biosupport.co.kr / gmp@biosupport.co.kr / 031-446-7200

대한민국 No.1
 GMP & Validation 솔루션 컨설팅, 바이옴서포트



- GMP & Validation Solution Consulting Services**
- We know what YOU need in the area of GMP & Validation.
 - We offer a full scope of GMP & Validation Solution Consulting Services.

바이옴서포트 밸류체인사업분야에서의 파트너(Our Partner)

바이옴서포트는 다음의 파트너와 함께 “제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 제공하고 있습니다.

	Tofflon Science and Technology Group ~ ~ https://global.capa-city.cn/ ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Tofflon Life Science ~ ~ https://www.tofflon-lifescience.com ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd. ~ ~ https://www.iven-pharma.com/ ✓ Aseptic Drug Product(DP+Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/ ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
	Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Lives International ~ ~ https://lives-international.com/ ✓ GMP Validator/Data Logger for Thermal Validation

“제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 늘 여러분의 벗이자 파트너인 (주)바이옴서포트와 함께 경험해 보시죠!!! **소통라인 : gmp@biosupport.co.kr**