

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 동결건조(Lyophilization) 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 동결건조(Lyophilization)에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 동결건조(Lyophilization)와 관련된 내용을 주요 발체하였으니 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



동결건조(Lyophilization)와 관련된 내용을 주요 발췌 내용**용어**

Lyophilization – A physical-chemical drying process designed to remove solvents, by way of sublimation, from both aqueous and non-aqueous systems, primarily to achieve product or material stability. Lyophilization is synonymous to the term freeze-drying.

아. “동결건조(Lyophilization)”란 주로 제품 또는 원료 안정성을 확보하기 위해 수용성 및 비수용성 시스템에서 승화 방식으로 용매를 제거하도록 설계된 물리 화학적 건조 공정을 말한다.

동결건조(Lyophilization)는 "freeze-drying"과 동의어이다.

Unidirectional airflow – An airflow moving in a single direction, in a robust and uniform manner, and at sufficient speed, to reproducibly sweep particles away from the critical processing or testing area.

마. “단일방향 공기흐름(Unidirectional airflow)”이란 중요 공정 또는 시험 구역으로부터 입자를 지속적으로 제거하도록, 확실하고 균일한 방식으로 충분한 속도로 한 방향으로 이동하는 공기 흐름을 말한다.

8 Production and Specific Technologies 8. 제조 및 구체적인 기술**Lyophilization 8.13 동결건조**

8.121 Lyophilization is a critical process step and all activities that can affect the sterility of the product or material need to be regarded as extensions of the aseptic processing of the sterilised product.

The lyophilization equipment and its processes should be designed to ensure that product or material sterility is maintained during lyophilization by preventing microbial and particle contamination between the filling of products for lyophilization, and completion of lyophilization process.

All control measures in place should be determined by the site’s CCS.

가. 동결건조는 중요 공정단계이며, 제품이나 원자재의 무균성에 영향을 미칠 수 있는 모든 활동은 멸균된 제품의 무균 작업이 확장된 것으로 간주해야 한다.

제품충전을 시작으로 동결건조 공정이 완료하기 전까지 미생물 및 미립자 오염을 방지하여 제품 또는 원자재의 무균성을 유지하도록 동결건조 설비 및 공정을 설계해야 한다.

모든 관리 조치는 제조소의 오염관리전략에 따라 결정되어야 한다.

8.122 The sterilisation of the lyophilizer and associated equipment (e.g. trays, vial support rings) should be validated and the **holding time between the sterilisation cycle and use** appropriately challenged during APS (see paragraph 9.33).

The lyophilizer should be sterilised regularly, based on system design.

Re-sterilisation should be performed following maintenance or cleaning.

Sterilised lyophilizers and associated equipment should be protected from contamination after sterilisation.

나. 동결건조기 및 관련 장비(예: 트레이, 바이알 지지 고리)의 멸균에 대해 밸리데이션을 실시하고, 무균공정모의시험 중에 멸균 주기 간 유지 시간을 적절히 검증해야 한다(제9.5호나목 참조).

시스템 설계에 따라 동결건조기를 정기적으로 멸균해야 한다.

유지관리 및 세척 이후에 다시 멸균을 시행해야 한다.

멸균된 동결건조기와 관련 설비는 멸균 후에 오염으로부터 보호해야 한다.

8.123 Lyophilizers and associated product transfer and loading/unloading areas should be designed to minimize operator intervention as far as possible.

The frequency of lyophilizer sterilisation should be determined based on the design and risks related to system contamination during use.

Lyophilizers that are manually loaded or unloaded with no barrier technology separation should be sterilised before each load.

For lyophilizers loaded and unloaded by automated systems or protected by closed barrier systems, the frequency of sterilisation should be justified and documented as part of the CCS.

다. 동결건조기, 관련 제품 이송, 적재 및 하역 영역은 가능한 작업자 간섭을 최소화하도록 설계되어야 한다. 동결건조기 멸균 빈도는 설계 및 사용 중 시스템 오염과 관련된 위험에 따라 결정하여야 한다.

배리어 기술 분리 없이 수동으로 적재 또는 하역하는 동결건조기는 각 적재작업 전에 매번 멸균하여야 한다. 자동시스템에 의해 적재 및 하역되거나 폐쇄형 배리어 시스템에 의해 보호되는 동결건조기의 경우 멸균 작업 빈도에 대한 타당성을 입증하고 오염관리전략의 일부로 문서화해야 한다.

8.124 The integrity of the lyophilizer should be maintained following sterilisation and during lyophilization.

The filter used to maintain lyophilizer integrity should be sterilised before each use of the system and its integrity testing results should be part of the batch certification/release.

The frequency of **vacuum/leak integrity testing of the chamber** should be documented and **the maximum permitted leakage of air into the lyophilizer should be specified and checked at the start of every cycle.**

라. 동결건조기 시스템의 완전성은 멸균 후와 동결건조 중에 유지되어야 한다.

동결건조기 완전성 유지를 위해 사용하는 필터는 시스템 사용 전 매번 멸균해야 하며, 제조단위 출하의 일부로 완전성 시험 결과를 포함해야 한다.

챔버의 진공 및 누출 완전성 검사 빈도를 문서화하고 동결건조기로의 최대 허용 공기 누출량을 매 주기 시작 시마다 명시하고 확인해야 한다.

8.125 Lyophilization trays should be checked regularly to ensure that they are not misshapen or damaged.

마. 동결건조기 트레이가 변형 또는 손상되지 않았음을 보장하도록 정기적으로 확인해야 한다.

8.126 Points to consider for the design of loading (and unloading, where the lyophilized material is still unsealed and exposed), include but are not limited to:

바. 적재(및 하역, 이는 동결건조된 물질이 여전히 밀봉되지 않고 노출되는 경우) 설계를 위한 고려사항은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.

1) 동결건조기 내 적재 패턴을 명시하고 문서화해야 한다.

ii. The transfer of partially closed containers to a lyophilizer should be undertaken under grade A conditions at all times and handled in a manner designed to minimize direct operator intervention. Technologies such as conveyor systems or portable transfer systems (e.g. clean air transfer carts, portable unidirectional airflow workstations) should be used to ensure that the cleanliness of the system used to transfer the partially closed containers is maintained.

Alternatively, where supported by validation, trays closed in grade A and not reopened whilst in the grade B area may be used to protect partially stoppered vials (e.g. appropriately closed boxes).

2) 항상 A등급 조건 하에서 작업원의 직접 간섭을 최소화하기 위해 설계된 방식으로 부분적으로 밀봉된 용기를 동결건조기로 이송해야 한다.

부분적으로 밀봉된 용기 이송에 사용하는 시스템의 청정도를 유지하도록 컨베이어 시스템 또는 이동식 운송 시스템(예: 청정 공기 이송 카트, 이동식 단일방향공기흐름 작업대) 등의 기술을 활용해야 한다.

혹은 밸리데이션이 입증된 경우 A등급에서 밀폐되고 B등급 구역에서 재개봉되지 않은 트레이는 마개가 부분 삽입된 바이알(예: 적절히 밀폐된 박스)을 보호하는 데 사용될 수 있다.

iii. Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting of the loading zone.

3) 운송 장치와 적재 구역의 환기가 공기흐름 패턴에 부정적인 영향을 미쳐서는 안 된다.

iv. Unsealed containers (such as partially stoppered vials) should be maintained under grade A conditions and should normally be separated from operators by physical barrier technology or any other appropriate measures.

4) 밀봉되지 않은 용기(부분적으로 밀봉된 바이알 등)는 A등급 조건 하에서 유지 관리되어야 하며, 일반적으로 물리적 배리어 기술이나 다른 적절한 조치를 통해 작업원과 분리해야 한다.

v. Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer chamber, product removed from the lyophilizer should remain under grade A conditions during subsequent handling.

5) 동결건조기 챔버 개방 전에 마개가 완전히 삽입되지 않은 경우 동결건조기에서 제거한 제품은 이후 처리작업 중에 A등급 조건을 유지해야 한다.

vi. Utensils used during loading and unloading of the lyophilizer (e.g. trays, bags, placing devices, tweezers) should be sterile.

6) 동결건조기에 적재 및 하역 시 사용되는 기구(예: 트레이, 백, 설치장비, 핀셋)는 멸균해야 한다.

End of Document

바이오써포트는 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, 바이오써포트



- 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.

바이오써포트 밸류체인사업분야에서의 파트너(Our Partner)

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

Tofflon	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
IVEN	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
Wonsen	Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/ ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
SED PHARMA	Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
SPM	Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
Lives International S&MWO S&T	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)바이오써포트와 함께 경험해 보시죠!!! **소통라인 : gmp@biosupport.co.kr**