

주사제 동결 건조 공정 실사 가이드
(Guide To Inspections of Lyophilization of
Parenterals)

gmpeye

Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).

이 문서는 실사자 및 기타 FDA 직원을 위한 참고용 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지도 않는다.

[목차]

서론 (INTRODUCTION)

제 품 유형/조제 (PRODUCT TYPE/FORMULATION)

충전 (FILLING)

동결 건조 사이클 및 관리 (LYOPHILIZATION CYCLE AND CONTROLS)

사이클 밸리데이션 (CYCLE VALIDATION)

동결건조기 멸균/디자인 (LYOPHILIZER STERILIZATION/DESIGN)

동결 건조 제품의 최종 제품 시험 (FINISHED PRODUCT TESTING FOR LYOPHILIZED PRODUCTS)

최종 제품 검사 - 재용해 (FINISHED PRODUCT INSPECTION - MELTBACK)

용어정의 (GLOSSARY)

서론(INTRODUCTION)

Lyophilization or freeze drying is a process in which water is removed from a product after it is frozen and placed under a vacuum, allowing the ice to change directly from solid to vapor without passing through a liquid phase. The process consists of three separate, unique, and interdependent processes; freezing, primary drying (sublimation), and secondary drying (desorption).

동결건조는 제품을 동결시킨 다음에 진공 상태에 두어, 얼음이 액체상을 거치지 않고 고체에서 바로 기체가 되도록 하여 제품에서 수분을 제거하는 공정이다. 이 공정은 상호 의존적인 고유한 3개 단계인 동결, 1차 건조(승화), 그리고 2차 건조(탈착)로 구성된다.

The advantages of lyophilization include:

동결건조의 장점은 다음과 같다.

- Ease of processing a liquid, which simplifies aseptic handling
액체 가공이 용이하므로 무균 조작이 단순화된다.
- Enhanced stability of a dry powder
건조 파우더의 안정성이 향상된다.
- Removal of water without excessive heating of the product
제품에 과도한 열을 가하지 않고도 수분을 제거할 수 있다.
- Enhanced product stability in a dry state
건조 상태에서 제품의 안정성이 향상된다.
- Rapid and easy dissolution of reconstituted product
빠르고 용이하게 재용해할 수 있다.

Disadvantages of lyophilization include:

하지만 동결건조는 다음과 같은 단점도 갖고 있다.

- Increased handling and processing time
취급과 공정 시간이 길다.
- Need for sterile diluent upon reconstitution
재용해 시에 무균 희석액이 필요하다.
- Cost and complexity of equipment
설비가 비싸고 복잡하다.

The lyophilization process generally includes the following steps:

동결건조 공정은 일반적으로 다음 단계로 구성된다.

- Dissolving the drug and excipients in a suitable solvent, generally water for injection (WFI).
적합한 용매에 원료의약품과 첨가제를 용해시킨다. 일반적으로 주사용수를 용매로 사용한다.
- Sterilizing the bulk solution by passing it through a 0.22 micron bacteria-retentive filter.
벌크 용액을 0.22 미크론 제균 필터로 여과하여 멸균한다.
- Filling into individual sterile containers and partially stoppering the containers under aseptic conditions.
무균 조건에서 멸균된 용기에 충전하고 부분 타전한다.
- Transporting the partially stoppered containers to the lyophilizer and loading into the chamber under aseptic conditions.
부분 타전된 용기를 무균 조건에서 동결건조기로 이동하여 챔버에 적재한다.
- Freezing the solution by placing the partially stoppered containers on cooled shelves in a freeze-drying chamber or pre-freezing in another chamber.
부분 타전된 용기를 동결건조 챔버의 냉각 선반에 배치하여 약액을 동결시키거나 다른 챔버에서 미리 동결시킨다.
- Applying a vacuum to the chamber and heating the shelves in order to evaporate the water from the frozen state.
챔버에 진공을 가하고 선반을 가열하여 동결 상태의 제품에서 수분을 증발시킨다.
- Complete stoppering of the vials usually by hydraulic or screw rod stoppering mechanisms installed in the lyophilizers.
동결건조기에 장착된 유압 장치나 스크류 로드 타전 장치를 이용하여 용기를 완전히 밀봉한다.

There are many new parenteral products, including anti-infectives, biotechnology derived products, and in-vitro diagnostics which are manufactured as lyophilized products. Additionally, inspections have disclosed potency, sterility and stability problems associated with the manufacture and control of lyophilized products. In order to provide guidance and information to investigators, some industry procedures and deficiencies associated with lyophilized products are identified in this Inspection Guide.

동결건조 방식으로 제조되는 항감염제, 생명 공학 제품, 체외 진단 제품을 포함해 여러 가지 다양하고 새로운 제품이 있다. 또한 동결건조 제품의 제조 및 관리와 관련하여 역가, 무균, 안정성 문제가 실사 시에 발견되기도 했다. GMP 실사자에게 가이드라인과 정보를 제공하기 위해, 동결건조 제품과 관련된 공정과 문제점을 이 문서에서 설명한다.

It is recognized that there is complex technology associated with the manufacture and control of a lyophilized pharmaceutical dosage form. Some of the important aspects of these operations include: the formulation of solutions; filling of vials and validation of the filling operation; sterilization and engineering aspects of the lyophilizer; scale-up and validation of the lyophilization cycle; and testing of the end product. This discussion will address some of the problems associated with the manufacture and control of a lyophilized dosage form.

동결건조 의약품의 제조와 관리 기술은 매우 복잡하다. 이 가운데 약액의 조제, 바이알 충전과 충전 작업 밸리데이션, 동결건조기의 멸균과 엔지니어링 측면, 동결건조 사이클의 스케일업과 밸리데이션, 최종 제품 시험이 특히 중요하다. 이 문서에서는 동결건조 제품의 제조 및 관리와 관련된 일부 문제점을 설명한다.

제품 유형/조제 (PRODUCT TYPE/FORMULATION)

Products are manufactured in the lyophilized form due to their instability when in solution. Many of the antibiotics, such as some of the semi-synthetic penicillins, cephalosporins, and also some of the salts of erythromycin, doxycycline and chloramphenicol are made by the lyophilization process. Because they are antibiotics, low bioburden of these formulations would be expected at the time of batching. However, some of the other dosage forms that are lyophilized, such as hydrocortisone sodium succinate, methylprednisolone sodium succinate and many of the biotechnology derived products, have no antibacterial effect when in solution. 액체 상태에서 불안정한 제품은 동결건조 방식으로 제조된다. 반합성 페니실린, 세파로스פור린, 염 형태의 에리스로마이신, 독시사이클린, 클로람페니콜 등 많은 항생제가 동결건조 공정으로 제조된다. 이들 제품은 항생제이기 때문에 배치 제조 당시에 조제물의 바이오버든이 적을 것이다. 하지만 하이드로코티손숙시네이트나트륨, 메칠프레드니솔론숙시네이트나트륨, 다수의 생물 공학 제품 등 일부 동결건조 의약품은 용액 상태에서 항세균 효과를 발휘하지 못한다.

For these types of products, bioburden should be minimal and the bioburden should

be determined prior to sterilization of these bulk solutions prior to filling. Obviously, the batching or compounding of these bulk solutions should be controlled in order to prevent any potential increase in microbiological levels that may occur up to the time that the bulk solutions are filtered (sterilized). The concern with any microbiological level is the possible increase in endotoxins that may develop. Good practice for the compounding of lyophilized products would also include batching in a controlled environment and in sealed tanks, particularly if the solution is to be held for any length of time prior to sterilization.

이들 제품은 바이오버든을 최소화해야 하며 약액을 멸균하여 충전하기 전에 바이오버든을 확인해야 한다. 약액의 제균 여과 시점까지 발생할 수 있는 미생물의 증가 가능성을 방지하기 위해, 약액의 조제 또는 혼합 공정을 관리해야 한다. 미생물 문제는 엔도톡신의 증가 가능성을 의미한다. 특히 멸균 공정이 완료되기까지 약액을 장기간 보관하는 경우에 관리 환경에서 밀봉 탱크를 사용해 조제 공정을 수행하는 것이, 동결건조 제품을 조제하는 바람직한 방법이라 할 수 있다.

In some cases, manufacturers have performed bioburden testing on bulk solutions after prefiltration and prior to final filtration. While the testing of such solutions may be meaningful in determining the bioburden for sterilization, it does not provide any information regarding the potential formation or presence of endotoxins. While the testing of 0.1 ml samples by LAL methods of bulk solution for endotoxins is of value, testing of at least 100 ml size samples prior to prefiltration, particularly for the presence of gram negative organisms, would be of greater value in evaluating the process. For example, the presence of *Pseudomonas* sp. in the bioburden of a bulk solution has been identified as an objectionable condition.

1차 여과 이후와 최종 여과 사이에 약액의 바이오버든 시험을 하는 제조업체가 있다. 약액의 바이오버든 시험은 멸균 이전 단계의 바이오버든을 파악하는데 의미가 있을지 몰라도, 엔도톡신의 형성 또는 존재 가능성에 대한 정보는 제공하지 못한다. 약액의 엔도톡신 수준 확인을 위해 LAL 시험법으로 검체 0.1 mL를 시험하는 것은 의미가 있지만, 적어도 100 mL의 검체를 1 차 여과 전에 채취하여, 특히 그람 음성 세균의 존재를 확인하는 시험을 하는 것이 공정 평가에 더 큰 의미가 있다고 하겠다. 예를 들어 약액의 바이오버든 시험에서 *Pseudomonas* sp.의 존재가 확인되면 문제 상황으로 볼 수 있다.

충전(FILLING)

The filling of vials that are to be lyophilized has some problems that are somewhat

unique. The stopper is placed on top of the vial and is ultimately seated in the lyophilizer. As a result the contents of the vial are subject to contamination until they are actually sealed.

바이알에 충전하여 동결건조 하는 경우, 충전 작업과 관련해 몇 가지 독특한 문제가 있다. 바이알 상부에 마개를 놓고, 마지막에 동결건조기에서 밀봉된다. 그러므로 실제로 완전히 밀봉되기까지 바이알의 내용물이 오염될 수 있다.

Validation of filling operations should include media fills and the sampling of critical surfaces and air during active filling (dynamic conditions).

충전 공정을 밸리데이션할 때는 배치 충전 시험을 하고 실제 충전(동적 조건) 시에 중요 표면과 공기 검체를 채취한다.

Because of the active involvement of people in filling and aseptic manipulations, an environmental program should also include an evaluation of microbiological levels on people working in aseptic processing areas. One method of evaluation of the training of operators working in aseptic processing facilities includes the surface monitoring of gloves and/or gowns on a daily basis. Manufacturers are actively sampling the surfaces of personnel working in aseptic processing areas. A reference which provides for this type of monitoring is the USP XXII discussion of the Interpretation of Sterility Test Results. It states under the heading of "Interpretation of Quality Control Tests" that review consideration should be paid to environmental control data, including...microbial monitoring, records of operators, gowns, gloves, and garbing practices. In those situations in which manufacturers have failed to perform some type of personnel monitoring, or monitoring has shown unacceptable levels of contamination, regulatory situations have resulted.

무균 조작과 충전 시에 작업자가 적극적으로 관여하므로, 무균 공정 지역에서 일하는 작업자의 미생물학적 평가도 환경 관리 프로그램에 포함해야 한다. 무균 공정 시설에서 일하는 작업자의 교육 훈련 및 평가 방법 가운데 하나는, 장갑 및/또는 작업복 표면 미생물 검사를 매일 실시하는 것이다. 제조업체는 무균 공정 지역에서 일하는 작업자의 표면 미생물 검사를 실시하고 있다. 이와 같은 종류의 모니터링에 관한 참고 문서로는 USP XXII의 "무균 시험 결과의 해석"이 있다. 이 가운데 "품질 관리 시험 결과의 해석" 부분에 미생물 모니터링, 작업자 기록, 작업복과 장갑, 갱의 절차를 포함해, 환경 관리 데이터를 검토해야 한다고 기술되어 있다. 제조업체가 작업자 모니터링을 충분히 실시하지 않거나 모니터링 결과로 부적합한 오염 수준이 발견되는 경우에는 규제 조치가 취해진다.

Typically, vials to be lyophilized are partially stoppered by machine. However, some filling lines have been noted which utilize an operator to place each stopper on top of the vial by hand. At this time, it would seem that it would be difficult for a manufacturer to justify a hand-stoppering operation, even if sterile forceps are employed, in any type of operation other than filling a clinical batch or very small number of units. Significant regulatory situations have resulted when some manufacturers have hand-stoppered vials. Again, the concern is the immediate avenue of contamination offered by the operator. It is well recognized that people are the major source of contamination in an aseptic processing filling operation. The longer a person works in an aseptic operation, the more microorganisms will be shed and the greater the probability of contamination.

일반적으로 동결건조 공정을 거치는 바이알은 기계에 의해 반타전 된다. 하지만 일부 충전 라인에서는 작업자가 손으로 바이알 상부에 마개를 올려 놓는 사례가 발견되기도 하였다. 임상 배치나 매우 적은 수의 제품을 충전하는 경우 이외에는, 멸균 집계를 사용하여 충전하더라도 수작업에 의한 타전의 정당성을 입증하기란 어려울 것이다. 결국 수작업으로 바이알을 타전하는 몇몇 제조업체에 대하여 중대한 규제 조치가 취해졌다. 다시 말하지만, 오염의 직접적인 경로가 바로 작업자이다. 무균 충전 공정에서 주된 오염원이 바로 사람이다. 작업자가 무균 조작을 하는 기간이 길어지면, 더 많은 미생물이 방출되고 오염 가능성은 더욱 커진다.

Once filled and partially stoppered, vials are transported and loaded into the lyophilizer. The transfer and handling, such as loading of the lyophilizer, should take place under primary barriers, such as the laminar flow hoods under which the vials were filled. Validation of this handling should also include the use media fills.

충전/반타전된 바이알을 이송하여 동결건조기에 적재한다. 바이알이 충전되는 곳에 설치된 층류 장치 같은 일차 배리어 장치에서, 동결건조기 적재 같은 취급과 이송 작업을 실시해야 한다. 이러한 취급 작업의 밸리데이션 시에 배치 충전 시험을 실시한다.

Regarding the filling of sterile media, there are some manufacturers who carry out a partial lyophilization cycle and freeze the media. While this could seem to greater mimic the process, the freezing of media could reduce microbial levels of some contaminants. Since the purpose of the media fill is to evaluate and justify the aseptic capabilities of the process, the people and the system, the possible reduction of microbiological levels after aseptic manipulation by freezing would not be warranted. The purpose of a media fill is not to determine the lethality of

freezing and its effect on any microbial contaminants that might be present.

무균 배지의 충전과 관련하여 동결건조 사이클을 부분적으로 진행하여 배지를 동결시키는 곳도 있다. 이렇게 하는 것이 공정을 더 모방한 방식으로 보일 수 있으나, 배지 동결에 의해 미생물 오염 수준이 감소될 가능성도 있다. 배지 충전 시험의 목적이 공정과 작업자, 시스템의 무균성 유지 능력을 평가하고 타당성을 입증하는데 것이므로, 무균 조작 이후 동결에 의한 미생물 수준 감소는 바람직하지 않다. 배지 충전의 목적은 동결에 의한 미생물 사멸이나 존재할 가능성이 있는 미생물에 미치는 영향을 평가하는 것이 아니다.

In an effort to identify the particular sections of filling and aseptic manipulation that might introduce contamination, several manufacturers have resorted to expanded media fills. That is, they have filled approximately 9000 vials during a media fill and segmented the fill into three stages. One stage has included filling of 3000 vials and stoppering on line; another stage included filling 3000 vials, transportation to the lyophilizer and then stoppering; a third stage included the filling of 3000 vials, loading in the lyophilizer, and exposure to a portion of the nitrogen flush and then stoppering. Since lyophilizer sterilization and sterilization of the nitrogen system used to backfill require separate validation, media fills should primarily validate the filling, transportation and loading aseptic operations.

충전 및 무균 조작에서 오염이 발생할 수 있는 특정 부분을 파악하기 위해, 많은 제조업체가 배지 충전 시험의 확대를 추진했다. 다시 말해 배지 충전 시험 시에 약 9,000개의 바이알을 충전하며, 충전 작업을 3 단계로 구분했다. 첫 단계에서는 3,000개의 바이알을 충전하고 타전하며, 다음 단계에서는 3,000개의 바이알을 충전하고 나서 동결건조기로 이송하여 타전하며, 세 번째 단계에서는 3,000개의 바이알을 충전하여 동결건조기에 적재하고 질소 플러싱을 한 다음에 타전하는 것이다. 동결건조기의 멸균과 백필에 사용되는 질소 시스템의 멸균은 별도로 밸리데이션을 해야 하기 때문에, 배지 충전 시험에서는 주로 충전과 이송, 적재 등의 무균 조작을 밸리데이션해야 한다.

The question of the number of units needed for media fills when the capacity of the process is less than 3000 units is frequently asked, particularly for clinical products. Again, the purpose of the media fill is to assure that product can be aseptically processed without contamination under operating conditions. It would seem, therefore, that the maximum number of units of media filled be equivalent to the maximum batch size if it is less than 3000 units.

공정 규모가 3,000병 이하일 때, 특히 임상 제품을 대상으로 하는 경우의 배지 충전 시험 시에 필요한 충전 수량에 대한 질문을 많이 한다. 다시 한번 말하지만, 배지 충전 시험의

목적은 작업 조건에서 제품이 오염되지 않으며, 제품을 무균적으로 처리할 수 있음을 보증하는 것이다. 그러므로 제조 규모가 3,000병보다 적은 경우에는 배치 충전 시험 시의 최대 충전 수량은 최대 배치 규모와 동일해야 할 것이다.

After filling, dosage units are transported to the lyophilizer by metal trays. Usually, the bottom of the trays are removed after the dosage units are loaded into the lyophilizer. Thus, the dosage units lie directly on the lyophilizer shelf. There have been some situations in which manufacturers have loaded the dosage units on metal trays which were not removed. Unfortunately, at one manufacturer, the trays warped which caused a moisture problem in some dosage units in a batch.

충전 작업 이후에 금속 트레이를 이용해 충전 제품을 동결건조기로 옮긴다. 일반적으로 바이알을 동결건조기에 적재한 다음에, 트레이의 하부를 제거한다. 그러므로 바이알은 동결건조기 선반에 바로 놓여 진다. 트레이를 제거하지 않고 그 위에 바이알을 적재한 제조업체도 일부 있었다. 불행히도 한 제조업체에서는 트레이가 뒤틀어져 일부 제품에서 흡습도 문제가 발생하기도 했다.

In the transport of vials to the lyophilizer, since they are not sealed, there is concern for the potential for contamination. During inspections and in the review of new facilities, the failure to provide laminar flow coverage or a primary barrier for the transport and loading areas of a lyophilizer has been regarded as an objectionable condition. One manufacturer as a means of correction developed a laminar flow cart to transport the vials from the filling line to the lyophilizer. Other manufacturers building new facilities have located the filling line close to the lyophilizer and have provided a primary barrier extending from the filling line to the lyophilizer.

동결건조기로 바이알을 이송할 때 바이알은 밀봉되지 않은 상태이기 때문에 오염될 가능성이 있다. 실사나 신규 시설 검토 시에 동결건조기의 적재와 이송 부분에 층류 장치나 일차 배리어 장치가 없으면 바람직하지 않은 것으로 간주한다. 한 제조업체는 시정 조치의 일환으로 층류 장치를 장착한 카트를 이용하여 충전 라인에서 동결건조기까지 바이알을 이동시켰다. 새로운 시설을 짓고 있는 다른 제조업체는 충전 라인을 동결건조기 가까이에 위치시키고 충전 라인에서 동결건조기까지 일차 배리어 장치를 확장하여 설치했다.

In order to correct this type of problem, another manufacturer installed a vertical laminar flow hood between the filling line and lyophilizer. Initially, high velocities with inadequate return caused a contamination problem in a media fill. It was

speculated that new air currents resulted in rebound contamination off the floor. Fortunately, media fills and smoke studies provided enough meaningful information that the problem could be corrected prior to the manufacture of product. Typically, the lyophilization process includes the stoppering of vials in the chamber.

이러한 문제를 해결하기 위해 또 다른 제조업체는 충전 라인과 동결건조기 사이에 수직 충류 장치를 설치했다. 처음에는 부적절한 리턴과 큰 풍속 때문에 배지 충전 시험에서 오염 문제가 발생했다. 새로운 공기 흐름 때문에 오염물이 바닥에 부딪혀 튕 것으로 추측되었다. 다행히도 배지 충전 시험과 스모크 시험을 통해 유의미한 정보를 충분히 확보하고, 제품 제조 이전에 문제를 해결할 수 있었다. 일반적으로 동결건조 공정에서는 챔버에서 바이알이 밀봉된다.

Another major concern with the filling operation is assurance of fill volumes. Obviously, a low fill would represent a subpotency in the vial. Unlike a powder or liquid fill, a low fill would not be readily apparent after lyophilization particularly for a biopharmaceutical drug product where the active ingredient may be only a milligram. Because of the clinical significance, sub-potency in a vial potentially can be a very serious situation.

충전 작업과 관련된 또 하나의 중대한 문제점은 충전량 보증이다. 당연히 충전량이 적으면 바이알의 역가도 낮을 것이다. 파우더나 액체 충전과는 달리, 활성 성분이 1 밀리그램에 불과한 생물학적 의약품은 동결건조 이후에 저충전량 문제를 파악하기가 쉽지 않다. 임상적 측면에서 저역가 제품은 매우 심각한 문제가 될 수 있다.

For example, in the inspection of a lyophilization filling operation, it was noted that the firm was having a filling problem. The gate on the filling line was not coordinated with the filling syringes, and splashing and partial filling was occurring. It was also observed that some of the partially filled vials were loaded into the lyophilizer. This resulted in rejection of the batch.

일례로 동결건조 제품 충전 작업을 실시하는 과정에서 충전 공정에 문제가 있는 것으로 밝혀진 회사가 있었다. 충전 라인의 게이트가 충전 시린지와 맞지 않아 약액이 쏟아지고 일부만 충전되는 상황이 발생한 것이다. 더구나 부분 충전된 병의 일부가 동결건조기에 적재되었다. 결과적으로 그 배치는 부적합으로 판정되었다.

On occasion, it has been seen that production operators monitoring fill volumes record these fill volumes only after adjustments are made. Therefore, good practice and a good quality assurance program would include the frequent monitoring of the

volume of fill, such as every 15 minutes. Good practice would also include provisions for the isolation of particular sections of filling operations when low or high fills are encountered.

충전량을 모니터링 하는 작업자가 조정 작업을 마친 다음에야 충전량을 기록하는 사례가 목격되기도 했다. 우수한 작업 절차와 품질 보증 프로그램에는 “매 15분”과 같이 주기적인 충전량 모니터링이 포함되어야 한다. 또한 저충전이나 고충전을 발견했을 때 충전된 제품의 일정 부분을 분리하는 절차도 갖출 필요가 있다.

There are some atypical filling operations which have not been discussed. For example, there have also been some situations in which lyophilization is performed on trays of solution rather than in vials. Based on the current technology available, it would seem that for a sterile product, it would be difficult to justify this procedure. 지금까지 다루지 않은 것 가운데 비정상적인 충전 작업도 있다. 예를 들어 바이알이 아니라 약액 트레이에서 동결건조를 하는 경우도 있다. 현재 활용 가능한 기술 수준에 비추어 무균 제품을 생산하는 경우에 이와 같은 방식을 정당화하기는 어렵다.

The dual chamber vial also presents additional requirements for aseptic manipulations. Media fills should include the filling of media in both chambers. Also, the diluent in these vials should contain a preservative. (Without a preservative, the filling of diluent would be analogous to the filling of media. In such cases, a 0% level of contamination would be expected.)

이중 챔버 바이알인 경우에는 추가적인 무균 조작이 필요하다. 배지 충전 시험 시에, 두 챔버 모두에 배지를 충전해야 한다. 또한 이들 바이알의 희석액에 보존제가 포함되어 있을 것이다. (보존제가 없으면 희석액 충전 작업은 배지 충전 작업과 유사하다. 그러한 경우에 오염율은 0% 수준이어야 한다.)

동결 건조 사이클 및 관리(LYOPHILIZATION CYCLE AND CONTROLS)

After sterilization of the lyophilizer and aseptic loading, the initial step is freezing the solution. In some cycles, the shelves are at the temperature needed for freezing, while for other cycles, the product is loaded and then the shelves are taken to the freezing temperature necessary for product freeze. In those cycles in which the shelves are precooled prior to loading, there is concern for any ice formation on shelves prior to loading. Ice on shelves prior to loading can cause partial or complete stoppering of vials prior to lyophilization of the product. A recent

field complaint of a product in solution and not lyophilized was attributed to preliminary stoppering of a few vials prior to exposure to the lyophilization cycle. Unfortunately, the firm's 100% vial inspection failed to identify the defective vial.

동결건조기의 멸균과 무균 적재 이후, 첫 번째 단계는 용액을 동결하는 것이다. 사이클에 따라 선반이 먼저 동결에 필요한 온도로 맞춰진 경우도 있고, 제품이 적재된 다음에 제품 동결에 필요한 온도로 선반이 냉각되기도 한다. 적재 이전에 선반이 미리 냉각되는 사이클인 경우, 제품 적재 이전에 얼음이 선반에 형성되는 문제가 있다. 제품 적재 이전에 형성된 얼음 때문에 제품의 동결건조가 완료되기도 전에 바이알이 부분적으로 또는 완전히 타전될 수 있다. 최근 접수된 불만 사항 중에는 동결건조 사이클에 노출되기 전에 일부 바이알이 미리 타전되어 동결건조가 되지 못하고 액상 상태를 유지한 제품이 있었다. 불행히도 그 회사는 전수 검병 공정에서 결함 바이알을 찾아내지 못했다.

Typically, the product is frozen at a temperature well below the eutectic point.

일반적으로 제품은 공융점 이하의 온도에서 동결된다.

The scale-up and change of lyophilization cycles, including the freezing procedures, have presented some problems. Studies have shown the rate and manner of freezing may affect the quality of the lyophilized product. For example, slow freezing leads to the formation of larger ice crystals. This results in relatively large voids, which aid in the escape of water vapor during sublimation. On the other hand, slow freezing can increase concentration shifts of components. Also, the rate and manner of freezing has been shown to have an affect on the physical form (polymorph) of the drug substance.

동결 과정을 포함한 동결건조 사이클의 스케일업과 변경 시에는 몇 가지 문제가 있다. 동결 속도와 방식이 동결건조 제품의 품질에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 느리게 동결하면 큰 얼음 결정이 형성되고, 이에 따라 상대적으로 큰 공간이 만들어지면서 승화 시에 수증기가 효과적으로 제거된다. 반면 느리게 동결하면 조성 물질의 농도 변화가 발생할 수 있다. 또한 동결 속도와 방식은 원료의약품의 물리적인 형태(다형성)에도 영향을 주는 것으로 밝혀졌다.

It is desirable after freezing and during primary drying to hold the drying temperature (in the product) at least 4-5° below the eutectic point. Obviously, the manufacturer should know the eutectic point and have the necessary instrumentation to assure the uniformity of product temperatures. The lyophilizer should also have the necessary instrumentation to control and record the key

process parameters. These include: shelf temperature, product temperature, condenser temperature, chamber pressure and condenser pressure. The manufacturing directions should provide for time, temperature and pressure limits necessary for a lyophilization cycle for a product. The monitoring of product temperature is particularly important for those cycles for which there are atypical operating procedures, such as power failures or equipment breakdown.

동결 이후 1차 건조 시에 (제품의) 건조 온도를 공용점보다 적어도 4~5° 낮게 유지하는 것이 좋다. 제조업체는 공용점을 확실히 알아야 하고, 제품 온도의 균일성을 확보하는데 필요한 장치를 갖추어야 한다. 또한 동결건조기는 중요 공정 파라미터를 제어하고 기록하는데 필요한 장치를 구비해야 한다. 중요 공정 파라미터로는 선반 온도, 제품 온도, 콘덴서 온도, 챔버 압력, 콘덴서 압력이 있다. 제조지시서에 제품의 동결건조 사이클에 필요한 시간, 온도, 압력 기준이 지정되어 있어야 한다. 정전이나 설비의 고장같은 비정상적인 상황이 발생한 동결건조 사이클에서는 제품 온도의 모니터링이 특히 중요하다.

Electromechanical control of a lyophilization cycle has utilized cam-type recorder-controllers. However, newer units provide for microcomputer control of the freeze drying process. A very basic requirement for a computer controlled process is a flow chart or logic. Typically, operator involvement in a computer controlled lyophilization cycle primarily occurs at the beginning. It consists of loading the chamber, inserting temperature probes in product vials, and entering cycle parameters such as shelf temperature for freezing, product freeze temperature, freezing soak time, primary drying shelf temperature and cabinet pressure, product temperature for establishment of fill vacuum, secondary drying shelf temperature, and secondary drying time.

동결건조 사이클의 전기/기계적 제어에는 캠 방식의 기록 및 제어를 사용한다. 하지만 신형 동결건조 설비는 동결 건조 공정의 제어에 마이크로컴퓨터를 채택하고 있다. 컴퓨터 제어 공정에서 가장 기본적으로 요구되는 것은 흐름도나 논리도이다. 일반적으로 컴퓨터 제어 동결건조 사이클에서 작업자는 초기 단계에만 관여한다. 챔버에 적재하고 제품 바이알에 온도 프로브를 꼽고 동결을 위한 선반 온도, 제품 동결 온도, 동결 침투 시간, 일차 건조 선반 온도와 캐비닛 압력, 진공 확립을 위한 제품 온도, 이차 건조 선반 온도, 이차 건조 시간 같은 사이클 파라미터를 입력한다.

In some cases, manufacturers have had to continuously make adjustments in cycles as they were being run. In these situations, the lyophilization process was found to be non-validated.

일부 제조업체는 생산을 시작한 이후로 사이클을 계속해서 조정해야 했는데, 동결건조 공정이 밸리데이션되지 않은 것으로 밝혀졌다.

Validation of the software program of a lyophilizer follows the same criteria as that for other processes. Basic concerns include software development, modifications and security. The Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing contains a discussion on potential problem areas relating to computer systems. A Guide to the Inspection of Software Development Activities is a reference that provides a more detailed review of software requirements.

동결건조기의 소프트웨어 프로그램 밸리데이션에는 다른 공정과 같은 기준이 적용된다. 기본적으로 소프트웨어 개발, 변형, 보안이 포함된다. “제약 공정에 사용되는 컴퓨터화 시스템의 실사 가이드”에 컴퓨터 시스템과 관련된 문제가 설명되어 있다. “소프트웨어 개발 업무 실사 가이드”는 소프트웨어 기준을 더 자세하게 다룬다.

Leakage into a lyophilizer may originate from various sources. As in any vacuum chamber, leakage can occur from the atmosphere into the vessel itself. Other sources are media employed within the system to perform the lyophilizing task. These would be the thermal fluid circulated through the shelves for product heating and cooling, the refrigerant employed inside the vapor condenser cooling surface and oil vapors that may migrate back from the vacuum pumping system.

동결건조기 내부로의 누출은 다양한 원인에서 발생할 수 있다. 진공 챔버와 마찬가지로 누출은 대기에서 용기 자체로 일어날 수 있다. 한편 동결건조 작업 수행 시스템의 매체가 원인일 수도 있다. 제품 가열과 냉각을 위해 선반을 순환하는 열유체와 증기 콘덴서 냉각 표면 내부의 냉매, 진공 펌프 시스템에서 역류하는 오일 증기가 누출의 원인일 수 있다.

Any one, or a combination of all, can contribute to the leakage of gases and vapors into the system. It is necessary to monitor the leak rate periodically to maintain the integrity of the system. It is also necessary, should the leak rate exceed specified limits, to determine the actual leak site for purposes of repair.

그 중 하나 혹은 모든 요인이 동시에 발생하여 가스와 증기가 시스템으로 누출될 수 있다. 시스템 완전성을 유지하기 위해 정기적으로 누출율을 모니터링 할 필요가 있다. 만약 누출율이 지정 기준을 벗어나면, 실제 누출 부위를 찾아 수리하는 것이 필요하다.

Thus, it would be beneficial to perform a leak test at some time after sterilization, possibly at the beginning of the cycle or prior to stoppering. The time and

frequency for performing the leak test will vary and will depend on the data developed during the cycle validation. The pressure rise found acceptable at validation should be used to determine the acceptable pressure rise during production. A limit and what action is to be taken if excessive leakage is found should be addressed in some type of operating document.

그러므로 멸균 이후에 누출 시험을 하는 것이 도움이 되며, 가능하면 사이클의 시작 단계나 타전 작업 전에 하는 것이 좋다. 누출 시험 실시 시간과 주기는 다양하며, 사이클 밸리데이션 과정에서 획득한 데이터에 근거하여 결정한다. 밸리데이션 시에서 적합한 것으로 파악된 압력 상승 수준을 바탕으로 실제 생산 시의 압력 상승 기준을 결정한다. 기준과 과다 누출 발견 시의 조치 사항이 운전 문서에 기술되어 있어야 한다.

In order to minimize oil vapor migration, some lyophilizers are designed with a tortuous path between the vacuum pump and chamber. For example, one fabricator installed an oil trap in the line between the vacuum pump and chamber in a lyophilizer with an internal condenser. Leakage can also be identified by sampling surfaces in the chamber after lyophilization for contaminants. One could conclude that if contamination is found on a chamber surface after lyophilization, then dosage units in the chamber could also be contaminated. It is a good practice as part of the validation of cleaning of the lyophilization chamber to sample the surfaces both before and after cleaning.

오일 증기의 이동을 최소화 하기 위해, 진공 펌프와 챔버 사이에 구불구불한 경로를 갖추도록 설계된 동결건조기도 있다. 예를 들어 한 제약품체는 내부 컨덴서가 구비된 동결건조기의 진공 펌프와 챔버 사이에 오일 트랩을 설치했다. 동결건조 이후에 챔버 표면에서 검체를 채취해 오염 여부를 시험하여 누출을 확인할 수 있다. 동결건조 이후에 챔버 표면에서 오염이 발견되면, 챔버 내부에 있던 의약품 또한 오염되었을 가능성이 있다고 결론을 내릴 수 있다. 동결건조 챔버 세척 밸리데이션의 일환으로 세척 전/후에 표면 검체를 채취하는 것이 좋은 방법이다.

Because of the lengthy cycle runs and strain on machinery, it is not unusual to see equipment malfunction or fail during a lyophilization cycle. There should be provisions in place for the corrective action to be taken when these atypical situations occur. In addition to documentation of the malfunction, there should be an evaluation of the possible effects on the product (e.g., partial or complete meltback. Refer to subsequent discussion). Merely testing samples after the lyophilization cycle is concluded may be insufficient to justify the release of the

remaining units. For example, the leakage of chamber shelf fluid into the chamber or a break in sterility would be cause for rejection of the batch.

사이클 기간이 길고 기계 장치에 압력이 가해지므로, 동결건조 사이클 중에 설비가 오작동을 일으키거나 고장 나는 일이 그리 특이한 것은 아니다. 이러한 비정상적인 사태가 발생했을 때 취할 조치 사항이 규정되어 있어야 한다. 오작동의 문서화 이외에도, 제품에 미칠 영향을 평가해야 한다(예, 부분적 또는 전면적 재용해, 아래 참조). 단순히 동결건조 사이클이 끝난 다음에 검체를 시험하는 것으로는, 나머지 제품의 출하 승인을 정당화하기에 충분하지 않을 수 있다. 예를 들어 챔버 선반 유체가 챔버에 누출되거나 무균성이 훼손된 경우에는 배치의 부적합을 결정해야 할 것이다.

The review of Preventive Maintenance Logs, as well as Quality Assurance Alert Notices, Discrepancy Reports, and Investigation Reports will help to identify problem batches when there are equipment malfunctions or power failures. It is recommended that these records be reviewed early in the inspection.

품질 보증 경고 통지, 일탈 보고서, 조사 보고서, 예방적 유지관리 기록을 검토하면, 설비 오작동이나 정전이 발생했었던 문제 배치를 파악하는데 도움이 된다. 이들 기록서를 실사 초반에 검토한다.

사이클 밸리데이션(CYCLE VALIDATION)

Many manufacturers file (in applications) their normal lyophilization cycles and validate the lyophilization process based on these cycles. Unfortunately, such data would be of little value to substantiate shorter or abnormal cycles. In some cases, manufacturers are unaware of the eutectic point. It would be difficult for a manufacturer to evaluate partial or abnormal cycles without knowing the eutectic point and the cycle parameters needed to facilitate primary drying.

많은 제조업체가 정상 동결건조 사이클을 제출하고(신청 문서에), 이 사이클에 기초하여 동결건조 공정을 밸리데이션한다. 하지만 불행하게도 그 자료는 더 짧은 사이클이나 비정상적인 사이클을 입증하는데 큰 도움이 되지 못한다. 제품의 공융점도 모르는 제조업체도 있다. 일차 건조를 용이하게 하는데 필요한 사이클 파라미터와 공융점도 모르는 제조업체가 부분 사이클 또는 비정상 사이클을 평가하기란 어려울 것이다.

Scale-up for the lyophilized product requires a knowledge of the many variables that may have an effect on the product. Some of the variables would include freezing rate and temperature ramping rate. As with the scale-up of other drug

products, there should be a development report that discusses the process and logic for the cycle. Probably more so than any other product, scale-up of the lyophilization cycle is very difficult.

동결건조 제품의 스케일업을 위해서는 제품에 영향을 줄 수 있는 다양한 변수를 파악해야 한다. 이러한 변수로는 동결 속도와 온도 변화율이 있다. 다른 의약품의 스케일업과 마찬가지로, 사이클의 논리와 공정에 대한 개발 보고서가 있어야 한다. 다른 제품보다 많은 보고서가 필요하며, 동결건조 사이클의 스케일업은 매우 어렵다.

There are some manufacturers that market multiple strengths, vial sizes and have different batch sizes. It is conceivable and probable that each will have its own cycle parameters. A manufacturer that has one cycle for multiple strengths of the same product probably has done a poor job of developing the cycle and probably has not adequately validated their process. Investigators should review the reports and data that support the filed lyophilization cycle.

함량, 바이알 크기, 배치 규모가 다양한 제품을 판매하는 업체도 있다. 저마다 고유한 사이클 파라미터를 설정해야 할 것이다. 동일 제품의 여러 함량에 1개 사이클만 있다면, 사이클 개발 업무가 부실했거나 공정이 적절하게 밸리데이션되지 못했음을 의미할 수 있다. 실사자는 신청 문서에 기술된 동결건조 사이클의 근거가 되는 보고서와 데이터를 검토해야 한다.

동결건조기 멸균/디자인(LYOPHILIZER STERILIZATION/DESIGN)

The sterilization of the lyophilizer is one of the more frequently encountered problems noted during inspections. Some of the older lyophilizers cannot tolerate steam under pressure, and sterilization is marginal at best. These lyophilizers can only have their inside surfaces wiped with a chemical agent that may be a sterilant but usually has been found to be a sanitizing agent. Unfortunately, piping such as that for the administration of inert gas (usually nitrogen) and sterile air for backfill or vacuum break is often inaccessible to such surface "sterilization" or treatment. It would seem very difficult for a manufacturer to be able to demonstrate satisfactory validation of sterilization of a lyophilizer by chemical "treatment".

동결건조기의 멸균은 실사 과정에서 가장 흔하게 부딪히는 문제 가운데 하나이다. 일부 구형 동결건조기는 고압 스팀을 견디지 못하며, 아무리 해도 멸균이 충분하지 않다. 이러한 동결건조기는 멸균제라고 하지만, 일반적으로 살균제로 파악된 화학 물질로 건조기 내부 표면을 닦는 정도만 할 수 있다. 불행히도 진공 브레이크나 백필을 위해 투입되는 비활성

기체(일반적으로 질소)와 무균 공기 인입 배관 같은 배관은 그와 같은 방식으로 표면을 "멸균"하거나 처리할 수 없다. 제조업체가 화학적 "처리"에 의한 동결건조기의 멸균을 성공적으로 밸리데이션하고 증명하기는 상당히 어려워 보인다.

Another method of sterilization that has been practiced is the use of gaseous ethylene oxide. As with any ethylene oxide treatment, humidification is necessary. Providing a method for introducing the sterile moisture with uniformity has been found to be difficult.

실제로 사용되고 있는 또 다른 멸균 방법으로 EO 가스를 사용하는 것이다. 다른 EO 가스 처리와 마찬가지로, 가습이 필수적이다. 하지만 무균 습기를 균일하게 공급하기가 매우 어렵다.

A manufacturer has been observed employing Water For Injection as a final wash or rinse of the lyophilizer. While the chamber was wet, it was then ethylene oxide gas sterilized. As discussed above, this may be satisfactory for the chamber but inadequate for associated plumbing.

한 제조업체는 동결건조기의 최종 세척수나 린스액으로 주사용수를 사용했다. 챔버가 아직 젖어 있을 때 EO 가스로 멸균했다. 앞서 설명한 바와 같이, 이 방법은 챔버에는 적당할지 모르지만 관련 배관에는 부적절하다.

Another problem associated with ethylene oxide is the residue. One manufacturer had a common ethylene oxide/nitrogen supply line to a number of lyophilizers connected in parallel to the system. Thus, there could be some ethylene oxide in the nitrogen supply line during the backfilling step. Obviously, this type of system is objectionable.

EO 가스와 관련된 또 다른 문제는 잔류물이다. 한 제조업체는 다수의 동결건조기가 병렬로 연결되어 있는 시스템에 EO 가스와 질소 가스를 공급하는 공통 공급 라인을 갖추었다. 이러한 경우에는 백필 단계에서 질소 공급 배관에 EO 가스가 잔존할 수 있다. 이러한 형태의 시스템은 바람직하지 않다.

A generally recognized acceptable method of sterilizing the lyophilizer is through the use of moist steam under pressure. Sterilization procedures should parallel that of an autoclave, and a typical system should include two independent temperature sensing systems. One would be used to control and record temperatures of the cycle as with sterilizers, and the other would be in the cold spot of the chamber. As

with autoclaves, lyophilizers should have drains with atmospheric breaks to prevent back siphonage.

일반적으로 인정되는 적합한 동결건조기 멸균 방법은 가압 상태에서 습열 스팀을 사용하는 것이다. 멸균 절차는 오토클레이브와 유사하며, 일반적으로 두 개의 독립된 온도 감지 시스템을 갖추어야 한다. 하나는 멸균기와 마찬가지로 사이클의 온도를 제어하고 기록하는데 사용하며, 다른 하나는 챔버의 가장 차가운 부분에 위치시킨다. 오토클레이브와 마찬가지로, 동결건조기에도 역류 방지를 위해 공기 차단 장치를 배수 배관에 갖추어야 한다.

As discussed, there should also be provisions for sterilizing the inert gas or air and the supply lines. Some manufacturers have chosen to locate the sterilizing filters in a port of the chamber. The port is steam sterilized when the chamber is sterilized, and then the sterilizing filter, previously sterilized, is aseptically connected to the chamber. Some manufacturers have chosen to sterilize the filter and downstream piping to the chamber in place. Typical sterilization-in-place of filters may require steaming of both to obtain sufficient temperatures. In this type of system, there should be provisions for removing and/or draining condensate. The failure to sterilize nitrogen and air filters and the piping downstream leading into the chamber has been identified as a problem on a number of inspections.

위에서 설명한 바와 같이 비활성 가스나 공기 및 공급 라인 멸균을 위한 대책을 구비해야 한다. 제균 필터를 챔버의 한 포트에 설치한 업체도 있다. 그 포트는 챔버가 멸균될 때 스팀으로 멸균되고, 이미 멸균된 제균 필터는 무균적으로 챔버에 연결된다. 또한 필터와 챔버까지 연결하는 배관을 설치한 채로 멸균하는 방법을 선택한 업체도 있다. 필터의 SIP를 위해서는 양쪽 모두에 스팀을 가해야 충분한 멸균 온도를 얻을 수 있다. 이러한 종류의 시스템은 응축수 제거/배수를 위한 장치를 구비해야 한다. 질소와 공기 필터 및 챔버까지 연결되는 배관을 멸균하지 못한 경우가 수많은 실사에서 문제점으로 파악되었다.

Since these filters are used to sterilize inert gas and/or air, there should be some assurance of their integrity. Some inspections have disclosed a lack of integrity testing of the inert gas and/or air filter. The question is frequently asked how often should the vent filter be tested for integrity? As with many decisions made by manufacturers, there is a level of risk associated with the operation, process or system, which only the manufacturer can decide. If the sterilizing filter is found to pass the integrity test after several uses or batches, then one could claim its integrity for the previous batches. However, if it is only tested after several batches

have been processed and if found to fail the integrity test, then one could question the sterility of all of the previous batches processed. In an effort to minimize this risk, some manufacturers have resorted to redundant filtration.

이들 필터는 비활성 가스 및/또는 공기의 제균 용도로 사용되기 때문에, 필터의 완전성이 보증되어야 한다. 비활성 가스 및/또는 공기 필터의 완전성 시험을 하지 않는 사례가 발견되기도 했다. 벤트 필터의 완전성 시험을 얼마나 자주 해야 하는지 묻는 사람이 많다. 제조업체가 내리는 많은 결정과 마찬가지로, 작업, 공정, 시스템과 관련하여 리스크 수준이 다르므로 제조업체 스스로 결정해야 한다. 제균 필터가 몇 차례 혹은 몇 배치 제조에 사용한 이후에 완전성 시험에 합격한다면, 이전 배치를 생산할 때도 필터에 문제가 없었다고 주장할 수 있다. 하지만 몇 배치를 제조한 다음에 완전성 시험을 실시하고 완전성 시험 결과가 부적합이라면, 이전에 제조한 모든 배치의 무균성을 의심할 수 있다. 이러한 리스크를 최소화하기 위하여, 일부 제조업체는 중복 여과 방법을 채택하기도 한다.

For most cycles, stoppering occurs within the lyophilizer. Typically, the lyophilizer has some type of rod or rods (ram) which enter the immediate chamber at the time of stoppering. Once the rod enters the chamber, there is the potential for contamination of the chamber. However, since the vials are stoppered, there is no avenue for contamination of the vials in the chamber which are now stoppered. Generally, lyophilizers should be sterilized after each cycle because of the potential for contamination of the shelf support rods. Additionally, the physical act of removing vials and cleaning the chamber can increase levels of contamination.

대부분의 사이클에서 타전은 동결건조기 내부에서 이루어진다. 일반적으로 동결건조기에는 타전 시에 챔버 내부로 도입되는 일종의 로드(램)가 장착되어 있다. 이 로드(램)가 챔버에 도입되면, 챔버가 오염될 가능성이 있다. 하지만 바이알이 타전되기 때문에, 현재 챔버에서 타전된 바이알이 오염될 길은 없다. 일반적으로 동결건조기는 선반 지지 로드(램)의 오염 가능성 때문에 매 사이클이 끝나면 멸균해야 한다. 이외에도 바이알 제거 및 챔버 세척 작업 등 물리적 행위에 의해 오염 수준이 증가될 수도 있다.

In some of the larger units, the shelves are collapsed after sterilization to facilitate loading. Obviously, the portions of the ram entering the chamber to collapse the shelves enters from a non-sterile area. Attempts to minimize contamination have included wiping the ram with a sanitizing agent prior to loading. Control aspects have included testing the ram for microbiological contamination, testing it for residues of hydraulic fluid, and testing the fluid for its bacteriostatic effectiveness. One lyophilizer fabricator has proposed developing a flexible "skirt" to cover the

ram.

동결건조기가 큰 경우에는 용이하게 적재하기 위해 멸균 후에 선반이 접혀진다. 선반을 접기 위해 챔버로 도입되는 램은 비무균 지역에서 들어온다. 오염을 최소화하기 위한 방안으로, 적재 전에 소독액으로 램을 닦는 방법이 있다. 또한 램의 미생물 오염 시험을 실시하고 유압 유체의 잔류물 시험과 유체의 세균 발육 저지 효과 시험을 실시하고 있다. 어떤 동결건조기 제작업체는 램을 닦을 수 있는 플렉서블 스커트의 개발을 제안했다.

In addition to microbiological concerns with hydraulic fluid, there is also the concern with product contamination.

유압 유체의 미생물 오염 문제 이외에도, 제품 오염 문제도 있다.

During steam sterilization of the chamber, there should be space between shelves that permit passage of free flowing steam. Some manufacturers have placed "spacers" between shelves to prevent their total collapse. Others have resorted to a two phase sterilization of the chamber. The initial phase provides for sterilization of the shelves when they are separated. The second phase provides for sterilization of the chamber and piston with the shelves collapsed.

챔버의 스팀 멸균 시에 선반 사이로 스팀이 자유롭게 통과할 수 있는 경로를 확보해야 한다. 일부 제조업체는 선반이 완전히 접히는 것을 방지하기 위해 선반 사이에 스페이서를 위치시키고 있다. 또한 챔버를 2단계로 멸균하는 업체도 있다. 첫 번째 단계에서는 선반이 완전히 분리된 상태로 멸균하고, 두 번째 단계에서는 선반을 접은 상태로 피스톤과 챔버를 멸균한다.

Typically, biological indicators are used in lyophilizers to validate the steam sterilization cycle. One manufacturer of a Biopharmaceutical product was found to have a positive biological indicator after sterilization at 121°C for 45 minutes. During the chamber sterilization, trays used to transport vials from the filling line to the chamber were also sterilized. The trays were sterilized in an inverted position on shelves in the chamber. It is believed that the positive biological indicator is the result of poor steam penetration under these trays.

일반적으로 스팀 멸균 사이클의 밸리데이션을 위해 동결건조기에 생물학적 지시물을 사용한다. 한 생물 의약품 제조업체에서는 121°C에서 45분간 멸균한 다음에도 생물학적 지시물이 양성 반응을 보였다. 챔버 멸균 시에 충전 라인에서 챔버로 바이알 이송에 사용된 트레이도 멸균했다. 이 트레이는 챔버의 선반에 뒤집힌 상태로 멸균되었다. 이 트레이 아래로 스팀 침투가 충분하게 발생하지 않아, 생물학적 지시물이 양성 반응을 보인 것으로

생각되었다.

The sterilization of condensers is also a major issue that warrants discussion. Most of the newer units provide for the capability of sterilization of the condenser along with the chamber, even if the condenser is external to the chamber. This provides a greater assurance of sterility, particularly in those situations in which there is some equipment malfunction and the vacuum in the chamber is deeper than in the condenser.

콘덴서의 멸균도 중요한 문제이다. 새로운 장치는 대부분 콘덴서가 챔버 외부에 배치되어 있어도 챔버와 함께 콘덴서를 멸균할 수 있게 제작된다. 이에 따라 무균 상태가 보다 확실하게 보증되며, 특히 일부 설비 오작동이 있는 경우와 챔버 내의 진공이 콘덴서보다 더 큰 경우에 그렇다.

Malfunctions that can occur, which would indicate that sterilization of the condenser is warranted, include vacuum pump breakdown, refrigeration system failures and the potential for contamination by the large valve between the condenser and chamber. This is particularly true for those units that have separate vacuum pumps for both the condenser and chamber. When there are problems with the systems in the lyophilizer, contamination could migrate from the condenser back to the chamber. It is recognized that the condenser is not able to be sterilized in many of the older units, and this represents a major problem, particularly in those cycles in which there is some equipment and/or operator failure.

콘덴서의 멸균 필요성을 의미하는 오작동의 예로는, 진공 펌프 고장, 냉각 시스템 이상, 콘덴서와 챔버 사이의 큰 밸브에 의한 오염 가능성이 있다. 콘덴서와 챔버 모두에 별도의 진공 펌프가 장착된 장치가 특히 그렇다. 동결 건조 시스템에 문제가 있으면, 오염이 콘덴서에서 챔버로 퍼져나갈 수 있다. 구형 장치에서는 대부분 콘덴서를 멸균할 수 없었으며, 일부 설비나 작업자 문제가 발생한 사이클에서는 이러한 점이 특히 큰 문제가 된다.

As referenced above, leakage during a lyophilization cycle can occur, and the door seal or gasket presents an avenue of entry for contaminants. For example, in an inspection, it was noted that during steam sterilization of a lyophilizer, steam was leaking from the unit. If steam could leak from a unit during sterilization, air could possibly enter the chamber during lyophilization.

위에서 설명한 바와 같이, 동결 건조 사이클 중에 누출이 발생할 수 있으며 도어 실이나

가스켓이 오염 물질의 침투 통로가 될 수 있다. 예를 들어 동결 건조기의 스팀 멸균 중에 장치에서 스팀이 누출되는 것이 발견된 적이 있다. 멸균 중에 스팀이 누출될 수 있다면, 동결 건조 중에 챔버로 공기가 침투할 가능성도 있다.

Some of the newer lyophilizers have double doors - one for loading and the other for unloading. The typical single door lyophilizer opens in the clean area only, and contamination between loads would be minimal. This clean area, previously discussed, represents a critical processing area for a product made by aseptic processing. In most units, only the piston raising/lowering shelves is the source of contamination. For a double door system unloading the lyophilizer in a non-sterile environment, other problems may occur. The non-sterile environment presents a direct avenue of contamination of the chamber when unloading, and door controls similar to double door sterilizers should be in place.

일부 신형 동결 건조기는 이중문을 갖추고 있는데, 하나는 적재용이고 다른 하나는 하적용이다. 일반적으로 문이 하나 있는 동결 건조기는 청정 지역에서만 열리므로 적재 시의 오염이 최소화된다. 앞서 설명한 바와 같이 청정 지역은 무균 공정으로 제조된 제품을 처리하는 주요 지역을 의미한다. 대부분의 장치에서 선반을 상승/하강시키는 피스톤이 오염원이다. 비무균 환경에서 동결건조기에 적재된 제품을 꺼내는 방식의 이중문 시스템은 다른 문제를 갖고 있다. 비무균 환경은 하적 시에 챔버의 오염을 직접적으로 유발하며, 이중문 형식의 멸균기와 유사한 문 관리 체계를 갖추어야 한다.

Obviously, the lyophilizer chamber is to be sterilized between batches because of the direct means of contamination. A problem which may be significant is that of leakage through the door seal. For the single door unit, leakage prior to stoppering around the door seal is not a major problem from a sterility concern, because single door units only open into sterile areas. However, leakage from a door gasket or seal from a non-sterile area would present a significant microbiological problem. In order to minimize the potential for contamination, it is recommended that the lyophilizers be unloaded in a clean room area to minimize contamination. For example, in an inspection of a new manufacturing facility, it was noted that the unloading area for double door units was a clean room, with the condenser located below the chamber on a lower level.

동결건조기 챔버는 직접적인 오염 요인이므로, 배치 사이에 멸균되어야 한다. 도어 실을 통한 누출이 큰 문제가 될 수 있다. 단일문 장치는 타전 이전의 도어 실을 통한 누출은 무균성의 측면에서 큰 문제가 되지 않는다. 단일문 장치는 무균 지역으로만 열리기

때문이다. 그러나 비무균 지역으로부터 도어 실 또는 가스켓을 통한 누출이 발생하면 미생물학적으로 큰 문제가 될 수 있다. 오염 가능성을 최소화하기 위해 하적 작업을 청정 지역에서 할 필요가 있다. 예를 들어 어떤 신규 제조 시설은 이중문 장치의 하적 지역을 청정실로 하고 콘덴서는 챔버 아래에 위치시켰다.

After steam sterilization, there is often some condensate remaining on the floor of the chamber. Some manufacturers remove this condensate through the drain line while the chamber is still pressurized after sterilization. Unfortunately, some manufacturers have allowed the chamber to come to and remain at atmospheric pressure with the drain line open. Thus, non-sterile air could contaminate the chamber through the drain line. Some manufacturers have attempted to dry the chamber by blowing sterile nitrogen gas through the chamber at a pressure above atmospheric pressure.

스팀 멸균 이후 챔버 바닥에 응축수가 잔류하는 경우가 종종 있다. 일부 제조업체는 챔버가 멸균 이후 가압 상태일 때 응축수를 배수 라인을 통해 제거한다. 불행히도 일부 제조업체는 챔버의 압력을 대기압 수준으로 하고, 이 상태에서 배수 라인을 열었다. 그러면 비무균 공기가 배수 라인을 통해 챔버를 오염시킬 수 있다. 일부 제조업체는 대기압 이상의 압력으로 챔버를 무균 질소 가스로 처리하여 챔버를 건조시킨다.

In an inspection of a biopharmaceutical drug product, a *Pseudomonas* problem probably attributed to condensate after sterilization was noted. On a routine surface sample taken from a chamber shelf after sterilization and processing, a high count of *Pseudomonas* sp. was obtained. After sterilization and cooling when the chamber door was opened, condensate routinely spilled onto the floor from the door. A surface sample taken from the floor below the door also revealed *Pseudomonas* sp. contamination. Since the company believed the condensate remained in the chamber after sterilization, they repiped the chamber drain and added a line to a water seal vacuum pump.

생물의약품 실사 시에 *Pseudomonas* 문제는 멸균 이후의 응축수 때문일 가능성이 큰 것으로 확인되었다. 멸균과 공정 작업 이후 챔버 선반에서 취한 표면 검체에서 상당한 수준의 *Pseudomonas* 균이 발견되었다. 멸균과 냉각 이후 챔버 문이 열린 상태일 때, 문에서 바닥으로 응축수가 흘러 들어갔다. 문 아래의 바닥에서 취한 표면 검체에서도 이 균이 발견되었다. 그 업체는 멸균 이후 챔버에 응축수가 남아 있다고 생각하고 챔버 배수 장치에 배관을 다시 하고 방수 진공 펌프에 라인을 추가했다.

동결 건조 제품의 최종 제품 시험(FINISHED PRODUCT TESTING FOR LYOPHILIZED PRODUCTS)

There are several aspects of finished product testing which are of concern to the lyophilized dosage form. These include dose uniformity testing, moisture and stability testing, and sterility testing.

동결 건조 제제의 최종 제품 시험에서 고려해야 할 사항은 다음과 같다. 용량 균일성 시험, 함습도, 안정성 시험, 무균 시험이 그런 것이다.

(a) 용량 균일성(Dose Uniformity)

The USP includes two types of dose uniformity testing: content uniformity and weight variation. It states that weight variation may be applied to solids, with or without added substances, that have been prepared from true solutions and freeze-dried in final containers. However, when other excipients or other additives are present, weight variation may be applied, provided there is correlation with the sample weight and potency results. For example, in the determination of potency, it is sometimes common to reconstitute and assay the entire contents of a vial without knowing the weight of the sample. Performing the assay in this manner will provide information on the label claim of a product, but without knowing the sample weight will provide no information about dose uniformity. One should correlate the potency result obtained from the assay with the weight of the sample tested.

USP에는 함량 균일성과 중량 편차라는 2종류의 용량 균일성 시험이 있다. 중량 편차 시험은 첨가된 성분에 상관없이, 액상으로 조제하여 최종 용기에 넣어 동결 건조한 고형 제품에 적용될 수 있다. 그러나 기타 첨가제가 있는 경우에 중량 편차 시험을 적용할 수 있으나, 검체 중량과 역가 시험 결과의 상관 관계를 파악해야 한다. 일례로 역가 시험 시에 검체 중량을 알지 못한 상태에서 한 바이알의 전체 내용물을 용해하여 분석하는 것이 일반적이다. 이러한 방식으로 정량 시험을 하면 제품의 표시 역가에 대한 정보는 얻을 수 있지만, 검체 중량을 모르기 때문에 용량 균일성에 대해서는 아무 정보도 얻지 못한다. 정량 시험에서 얻은 역가 시험 결과와 시험 대상 검체의 중량 사이의 관계를 파악해야 한다.

(b) 안정성 시험(Stability Testing)

An obvious concern with the lyophilized product is the amount of moisture present in vials. The manufacturer's data for the establishment of moisture specifications

for both product release and stability should be reviewed. As with other dosage forms, the expiration date and moisture limit should be established based on worst case data. That is, a manufacturer should have data that demonstrates adequate stability at the moisture specification.

동결건조 제품에서 중요한 것은 바이알의 수분 함량이다. 제품 출하 승인 시험과 안정성 시험 시의 함습도 기준 설정과 관련된 데이터를 검토한다. 다른 제형과 마찬가지로 유효 일자와 함습도 기준은 최악의 경우에 해당되는 데이터에 근거하여 설정해야 한다. 즉 제조업체는 함습도 규격 범위에서 적절한 안정성을 증명하는 데이터를 확보해야 한다.

As with immediate release potency testing, stability testing should be performed on vials with a known weight of sample. For example, testing a vial (sample) which had a higher fill weight (volume) than the average fill volume of the batch would provide a higher potency results and not represent the potency of the batch. Also, the expiration date and stability should be based on those batches with the higher moisture content. Such data should also be considered in the establishment of a moisture specification.

출하 승인 역가 시험과 마찬가지로, 안정성 시험도 검체 중량을 알고 있는 바이알로 실시해야 한다. 예를 들어 배치의 평균 충전량보다 충전 중량(용량)이 큰 바이알로 시험하면, 고역가 결과가 나오고 그 배치의 역가를 대표하지 못할 것이다. 또한 유효 일자와 안정성은 수분 함량이 큰 배치를 토대로 정해야 한다. 수분 함량 규격을 정할 때 이 데이터를 검토해야 한다.

For products showing a loss of potency due to aging, there are generally two potency specifications. There is a higher limit for the dosage form at the time of release. This limit is generally higher than the official USP or filed specification which is official throughout the entire expiration date period of the dosage form. The USP points out that compendial standards apply at any time in the life of the article.

기간 경과에 따라 역가 손실이 나타나는 제품인 경우에, 일반적으로 역가 규격을 2가지로 설정한다. 출하 승인 시점에는 높은 기준을 정한다. 이 기준은 해당 제품의 전체 유효기간 동안 적용되는 USP나 신청 문서의 기준보다 더 높아야 한다. 공정서 기준이 해당 제품의 유효 기간 동안 항상 적용된다고 USP에 기술되어 있다.

Stability testing should also include provisions for the assay of aged samples and subsequent reconstitution of these aged samples for the maximum amount of time

specified in the labeling. On some occasions, manufacturers have established expiration dates without performing label claim reconstitution potency assays at the various test intervals and particularly the expiration date test interval. Additionally, this stability testing of reconstituted solutions should include the most concentrated and the least concentrated reconstituted solutions. The most concentrated reconstituted solution will usually exhibit degradation at a faster rate than less concentrated solutions.

또한 오래된 검체의 정량 시험과 오래된 검체를 용매에 녹여 표시 자재에 지정된 최대 시간 동안 둔 다음에 정량 시험을 하는 방법도 안정성 시험에 포함시켜야 한다. 라벨에 표시된 재용해 역가 분석을 다양한 시험 주기, 특히 유효 기간 시험 주기에 실시하지 않고 유효 기간을 설정한 제조업체가 있었다. 또한 재용해 용액의 안정성 시험 시에는, 최대 농도와 최소 농도의 재용해 용액의 시험을 포함해야 한다. 일반적으로 최소 농도 용액에 비해 최대 농도 재용해 용액은 더 빠른 속도의 분해 현상을 보인다.

(c) 무균 시험(Sterility Testing)

With respect to sterility testing of lyophilized products, there is concern with the solution used to reconstitute the lyophilized product. Although products may be labeled for reconstitution with Bacteriostatic Water For Injection, Sterile Water For Injection (WFI) should be used to reconstitute products. Because of the potential toxicities associated with Bacteriostatic Water For Injection, many hospitals only utilize WFI. Bacteriostatic Water For Injection may kill some of the vegetative cells if present as contaminants, and thus mask the true level of contamination in the dosage form.

동결 건조 제품의 무균 시험에서는 동결 건조 제품의 재용해 용액과 관련된 문제가 있다. 라벨에는 “BWFI(Bacteriostatic WFI)”로 용해하도록 표시되어 있어도, 실제로는 “무균 WFI”를 사용해야 한다. “BWFI”와 관련한 독성 문제 때문에, 많은 병원이 WFI만 사용하고 있다. BWFI는 오염 물질로 존재하는 일부 세포를 죽여 제품의 실제 오염 수준을 숨길 수 있다.

As with other sterile products, sterility test results which show contamination on the initial test should be identified and reviewed.

다른 무균 제품과 마찬가지로 최초 시험에서 오염이 있는 것으로 나타난 시험 결과를 파악하고 이를 검토해야 한다.

최종 제품 검사 - 멜트백(FINISHED PRODUCT INSPECTION - MELTBACK)

The USP points out that it is good pharmaceutical practice to perform 100% inspection of parenteral products. This includes sterile lyophilized powders. Critical aspects would include the presence of correct volume of cake and the cake appearance. With regard to cake appearance, one of the major concerns is meltback.

USP에 의하면 주사제 제품 전량을 검사하는 것이 바람직하다. 무균 동결건조 파우더 제품도 마찬가지이다. 케이크의 성상 및 용량 확인이 중요하다. 케이크의 성상과 관련하여 중요한 것은 멜트백 문제이다.

Meltback is a form of cake collapse and is caused by the change from the solid to liquid state. That is, there is incomplete sublimation (change from the solid to vapor state) in the vial. Associated with this problem is a change in the physical form of the drug substance and/or a pocket of moisture. These may result in greater instability and increased product degradation.

멜트백은 케이크가 붕괴된 것이며 고체상에서 액체상으로 변하면서 발생된다. 즉 바이알의 불완전한 승화(고체상에서 증기상으로 변화) 때문에 발생한다. 원료의약품의 물리적 형태 변화 및/또는 습기 포켓이 이 문제와 관련이 있다. 이에 따라 안정성이 떨어지고 제품 분해가 증가한다.

Another problem may be poor solubility. Increased time for reconstitution at the user stage may result in partial loss of potency if the drug is not completely dissolved, since it is common to use in-line filters during administration to the patient.

또 다른 문제점은 용해성이 떨어지는 것이다. 환자에 투여하는 과정에서 일반적으로 인라인 필터를 사용하므로, 의약품이 완전히 용해되지 않으면 사용 단계에서 재용해 시간이 늘어나고 부분적인 역가 손실도 발생할 수 있다.

Manufacturers should be aware of the stability of lyophilized products which exhibit partial or complete meltback. Literature shows that for some products, such as the cephalosporins, that the crystalline form is more stable than the amorphous form of lyophilized product. The amorphous form may exist in the "meltback" portion of the cake where there is incomplete sublimation.

제조업체는 부분적 또는 완벽한 멜트백을 보이는 동결건조 제품의 안정성을 파악하고

있어야 한다. 참고문헌에 의하면 세파로스포린 같은 일부 제품의 경우에 결정형이 부정형보다 더 안정하다. 불완전한 승화 때문에 멜트백이 일어나는 케이스 부분에 부정형이 존재할 수 있다.

gmpeye

용어 정의(GLOSSARY)

대기(ATMOSPHERE, THE EARTH)

The envelope of gases surrounding the earth, exerting under gravity a pressure at the earth's surface, which includes by volume 78% nitrogen, 21% oxygen, small quantities of hydrogen, carbon dioxide, noble gases, water vapor, pollutants and dust.

지표를 둘러싸고 있는 가스층으로 중력 상태에서 지구 표면에 압력을 만들어내며 78%의 질소, 21%의 산소, 소량의 수소, 이산화탄소, 희귀 가스, 수증기, 오염 물질, 먼지로 구성된다.

기압(ATMOSPHERIC PRESSURE)

The pressure exerted at the earth's surface by the atmosphere. For reference purposes a standard atmosphere is defined as 760 torr or millimeters of mercury, or 760,000 microns.

대기에 의해 지표면에 형성되는 압력. 표준 기압은 760 토르(torr) 또는 mmHg이거나 760,000 미크론으로 규정된다.

역류(BACKSTREAMING)

A process that occurs at low chamber pressures where hydrocarbon vapors from the vacuum system can enter the product chamber.

낮은 챔버 압력에서 진공 시스템의 탄화 수소 증기가 제품 챔버로 유입되는 현상.

블랭크오프 압력(BLANK-OFF PRESSURE)

This is the ultimate pressure the pump or system can attain.

펌프나 시스템이 달성할 수 있는 궁극적인 압력.

블로어(BLOWER)(기계적 부스터 펌프 참조(see Mechanical Booster Pump))

This pump is positioned between the mechanical pump and the chamber. It operates by means of two lobes turning at a high rate of speed. It is used to reduce the chamber pressure to less than 20 microns.

이 펌프는 기계적 펌프와 챔버 사이에 위치한다. 이 펌프는 고속으로 회전하는 로브 2개에 의해 가동된다. 챔버 압력을 20 미크론 이하로 감축시키는데 사용된다.

진공 브레이킹(BREAKING VACUUM)

Admitting air or a selected gas to an evacuated chamber, while isolated from a vacuum pump, to raise the pressure towards, or up to, atmospheric.

압력을 대기압 수준으로 상승시키기 위해 진공 펌프와 분리된 상태로, 진공 상태의 챔버에 공기 또는 지정 가스를 유입시키는 것.

순환 펌프(CIRCULATION PUMP)

A pump for conveying the heat transfer fluid.

열 전달 유체를 이송하기 위한 펌프.

콘덴서(CONDENSER) (콜드 트랩(Cold trap))

In terms of the lyophilization process, this is the vessel that collects the moisture on plates and holds it in the frozen state. Protects the vacuum pump from water vapor contaminating the vacuum pump oil.

동결 건조 공정에서 콘덴서는 플레이트의 습기를 수집하고 이를 냉동 상태로 유지하는 용기를 의미한다. 진공 펌프 오일을 오염시키는 수증기로부터 진공 펌프를 보호한다.

콘덴서/리시버(CONDENSER/RECEIVER)

In terms of refrigeration, this unit condenses (changes) the hot refrigerant gas into a liquid and stores it under pressure to be reused by the system.

이 장치는 뜨거운 냉매 가스를 액체로 응축(변환)시켜 가압 상태로 저장하여 시스템이 다시 사용할 수 있게 한다.

냉각(COOLING)

The lowering of the temperature in any part of the temperature scale.

온도계의 온도를 낮추는 작업.

코낙스 연결(CONAX CONNECTION)

A device to pass thermocouple wires through and maintain a vacuum tight vessel.

열전쌍 와이어를 통과하여 진공 기밀 용기를 유지하는 장치.

오염(CONTAMINATION)

In the vacuum system, the introduction of water vapor into the oil in the vacuum pump, which then causes the pump to lose its ability to attain its ultimate pressure.

진공 시스템에서 진공 펌프의 오일에 수증기가 도입되어 펌프의 목표 압력 유지 능력을 상실케 하는 것.

제상(DEFROSTING)

The removal of ice from a condenser by melting or mechanical means.

용융 또는 기계적 수단에 의해 콘덴서에서 얼음을 제거하는 것.

결정화도(DEGREE OF CRYSTALLIZATION)

The ratio of the energy released during the freezing of a solution to that of an equal volume of water.

동량의 물에 대비하여 용액 동결 과정 중에 방출되는 에너지의 비율.

과냉각도(DEGREE OF SUPERCOOLING)

The number of degrees below the equilibrium freezing temperature where ice first starts to form.

얼음이 처음 형성되기 시작하는 평형 빙점 이하의 도수.

건조제(DESICCANT)

A drying agent.

건조 물질.

건조한(DRY)

Free from liquid, and/or moisture.

액체 및/또는 습기가 없는 상태.

건조(DRYING)

The removal of moisture and other liquids by evaporation.

증발에 의한 습기 및 기타 액체의 제거.

평형 빙점 온도(EQUILIBRIUM FREEZING TEMPERATURES)

The temperature where ice will form in the absence of supercooling.

과냉각 없이 얼음이 형성되는 온도.

공융 온도(EUTECTIC TEMPERATURE)

A point of a phase diagram where all phases are present and the temperature and composition of the liquid phase cannot be altered without one of the phases disappearing.

모든 상이 존재하며 여러 상 가운데 어느 하나가 없어지지 않으면 액체상의 온도와 조성이 바뀌지 않는 지점.

팽창 탱크(EXPANSION TANK)

This tank is located in the circulation system and is used as a holding and expansion tank for the transfer liquid.

이 탱크는 순환 시스템에 위치하며 이송 액체의 저장 및 팽창 탱크로 사용된다.

필터 또는 필터/건조기(FILTER OR FILTER/DRIER)

There are two systems that have their systems filtered or filter/dried. They are the circulation and refrigeration systems. In the newer dryers this filter or filter/dryer is the same, and can be replaced with a new core.

시스템을 여과 또는 여과/건조시키는 시스템이 2가지 있다. 즉 순환 시스템과 냉장 시스템이 바로 그것이다. 신형 건조기의 경우에 이 필터 또는 필터/건조기가 동일하며 새로운 코어로 교체할 수 있다.

자유수(FREE WATER)

The free water in a product is that water that is absorbed on the surfaces of the product and must be removed to limit further biological and chemical reactions.

제품에 존재하는 자유수는 제품 표면에 흡수된 물로써, 추가적인 생물학적/화학적 반응을 제한하기 위해서는 제거해야 한다.

냉동(FREEZING)

This is the absence of heat. A controlled change of the product temperature as a function of time, during the freezing process, so as to ensure a completely frozen form.

열이 없는 상태. 냉동 과정에서 시간 경과에 따라 제품 온도를 변화시켜 완벽하게 냉동된 상태를 만드는 작업.

가스 밸러스트(GAS BALLAST)

Used in the vacuum system on the vacuum pump to decontaminate small amounts of moisture in the vacuum pump oil.

진공 펌프 오일에 존재하는 소량의 습기를 제거하기 위해 진공 펌프의 진공 시스템에 사용.

가스 블리드(GAS BLEED) (진공 제어(Vacuum control))

To control the pressure in the chamber during the cycle to help the drying process.
In freeze-drying the purpose is to improve heat-transfer to the product.

건조 공정을 보조하기 위해 사이클 중에 챔버 내의 압력을 조절하는 것을 의미한다. 동결 건조에서는 제품으로의 열전달을 증진시키기 위한 것이다.

열교환기(HEAT EXCHANGER)

This exchanger is located in the circulation and refrigeration systems and transfers the heat from the circulation system to the refrigeration system.

열교환기는 순환 및 냉장 시스템에 위치하며 순환 시스템에서 냉장 시스템으로 열을 전달한다.

열 전달 유체(HEAT TRANSFER FLUID)

A liquid of suitable vapor pressure and viscosity range for transferring heat to or from a component, for example, a shelf or condenser in a freeze-dryer. The choice of such a fluid may depend on safety considerations. Diathermic fluid.

동결건조기의 선반이나 콘덴서 같이 특정 부분에서 또는 그 부분으로 열을 전달하는, 적합한 증기압과 점도 범위의 액체. 그와 같은 유체를 선정할 때는 안전 문제를 고려할 필요가 있다. 열 전도성 유체.

열기 바이패스(HOT GAS BYPASS)

This is a refrigeration system. To control the suction pressure of the BIG FOUR (20-30 Hp) compressors during the refrigeration operation.

냉장 시스템. 냉장 운전 중에 "빅 포"(20-30 Hp) 컴프레서의 흡입 압력을 조절한다.

열기 제상(HOT GAS DEFROST)

This is a refrigeration system. To defrost the condenser plates after the lyophilization cycle is complete.

냉장 시스템. 동결건조 사이클이 완료된 이후에 콘덴서 플레이트를 제상한다.

얼음(ICE)

The solid, crystalline form of water.

물의 고체상 결정 형태.

불활성 기체(INERT GAS)

Any gas of a group including helium, radon and nitrogen, formerly considered

chemically inactive.

화학적 활성이 없는 것으로 생각되었던 헬륨, 라돈, 질소를 포함한 가스.

인터스테이지(INTERSTAGE)

In a two stage compressor system, this is the cross over piping on top of the compressor that connects the low side to the high side. One could also think of it as low side, intermediate, and high side.

2단 컴프레서 시스템에서 하부측을 상부측에 연결하는 컴프레서 상부의 교차 배관이다. 하부측, 중간측, 상부측으로 생각할 수도 있다.

인터스테이지 압력 조절 밸브(INTERSTAGE PRESSURE REGULATING VALVE)

This valve controls the interstage pressure from exceeding 80 - 90 PSI. This valve opens to suction as the interstage pressure rises above 80 - 90 PSI.

이 밸브는 80 ~ 90 PSI 이상의 인터스테이지 압력을 조절한다. 이 밸브는 인터스테이지 압력이 80 ~ 90 PSI 이상으로 상승하면 열리면서 흡입한다.

렉솔(LEXSOL)

A heat transfer fluid (high grade kerosene).

열 전달 유체(고등급 케로신).

액체 서브쿨러 열교환기(LIQUID SUB-COOLER HEAT EXCHANGER) (과냉각 액체(Sub-cooled Liquid) 참조)

The liquid refrigerant leaving the condenser/receiver at cooling water temperature is sub-cooled to a temperature of +15°F (-10°C) to -15°F (-25°C).

냉수 온도 상태로 콘덴서/리시버에서 나가는 액체 냉매가 +15°F(-10°C) 내지 -15°F(-25°C) 범위의 온도로 과냉각된다.

동결건조(LYOPHILIZATION)

A process in which the product is first frozen and then, while still in the frozen state, the major portion of the water and solvent system is reduced by sublimation and desorption so as to limit biological and chemical reactions at the designated storage temperature,

제품을 처음에는 동결시킨 다음에 동결 상태에서 승화와 탈착에 의해 수분과 용매를 대부분 제거하여 지정 보관 온도에서 생물학적/화학적 반응을 제한하는 공정.

메인 진공 밸브(MAIN VACUUM VALVE) (증기 밸브(Vapor Valve) 참조)

This valve is between the chamber and external condenser to isolate the two vessels after the process is finished. This is the valve that protects the finished product.

이 밸브는 챔버와 외부 콘덴서 사이에 위치하여 작업이 완료된 이후에 이 두 개 용기를 분리시킨다. 최종 제품을 보호하는 것이 바로 이 밸브이다.

매트릭스(MATRIX)

A matrix, in terms of the lyophilization process, is a system of ice crystals and solids that is distributed throughout the product.

동결건조 공정에서 매트릭스는 제품 전체에 분포하는 얼음 크리스탈 및 고형체 시스템을 의미한다.

기계적 부스터 펌프(MECHANICAL BOOSTER PUMP)(블로어(Blower) 참조)

A roots pump with a high displacement for its size but a low compression ratio. When backed by an oil-seal rotary pump the combination is an economical alternative to a two-stage oil-sealed rotary pump, with the advantage of obtaining a high vacuum.

규모에 비해 배기량이 크고 압축 비율이 낮은 루츠 펌프. 오일 실 로터리 펌프와 결합하면 2단 오일 실 로터리 펌프를 대체할 수 있는 경제성을 갖추었고 큰 진공 수준을 확보할 있다.

기계적 진공 펌프(MECHANICAL VACUUM PUMP)

The mechanical pumping system that lowers the pressure in the chamber to below atmospheric pressure so that sublimation can occur.

챔버 압력을 대기압 이하로 낮추어 승화가 일어날 수 있게 하는 기계적 펌프 시스템.

용융 온도(MELTING TEMPERATURE) (용해(Melt-back))

That temperature where mobile water first becomes evident in a frozen system.

동결 상태에서 이동성 수분이 분명히 나타나기 시작하는 온도.

미크론(MICRON) (토르(Torr) 참조)

A unit of pressure used in the lyophilization process. One micron = one Mtorr or 25,400 microns = 1" Hg., or 760,000 microns = one atmosphere.

동결 건조 공정에 사용되는 압력 단위. 1 미크론 - 1 mtorr 또는 25,400 미크론 = 1" Hg,

760,000 미크론 = 1기압.

비응축성 가스(NONCONDENSABLES)

A mixture of gases such as nitrogen, hydrogen, chlorine, and hydrocarbons. They may be drawn into the system through leaks when part of the system is under a vacuum. Their presence reduces the operating efficiency of the system by increasing the condensing pressure.

질소, 수소, 염소, 탄화수소 같은 가스 혼합물. 시스템 일부가 진공 상태일 때 누출 부위를 통해 시스템에 침투할 수 있다. 응축 압력을 증가시켜 시스템의 운전 효율을 감소시킨다.

핵 형성(NUCLEATION)

The formation of ice crystals on foreign surfaces or as a result of the growth of water clusters.

물 클러스터의 증가에 따라, 또는 외부 표면에 얼음 크리스탈이 형성되는 현상.

오일 미스트 필터(OIL-MIST FILTER)

In vacuum terminology a filter attached to the discharge (exhaust) of an oil-sealed rotary pump to eliminate most of the "smoke" of suspended fine droplets of oil which would be discharged into the environment.

환경에 방출될 수 있는 미세 부유 오일 방울 "스모크" 대다수를 제거하기 위해 오일 실 로터리 펌프 배출부에 부착된 필터.

오일 실 로터리 펌프(OIL SEALED ROTARY PUMP)

A standard type of mechanical vacuum pump used in freeze-drying with a high compression ratio but having a relatively low displacement (speed) for its size. A two-stage pump is effectively two such pumps in series and can obtain an ultimate vacuum.

동결 건조에 사용되는 표준형의 기계적 진공 펌프. 규모에 비해 상대적으로 배기량(스피드)이 작고 압축 비율이 높다. 이러한 펌프 2개를 일렬로 연결한 2단 펌프로 궁극적인 진공 상태를 확보할 수 있다.

오일 분리기(OIL SEPARATOR)

Separates the oil from the compressor discharge gas and returns the oil through the oil float trap and piping to the compressor crankcase.

컴프레서 배출 가스에서 오일을 분리하여 오일 부유 트랩과 배관을 통해 컴프레서

크랭크케이스로 반송시킨다.

진짜 누출(REAL LEAK)

A real leak is a source of atmospheric gases resulting from a penetration through the chamber.

진짜 누출은 대기 가스가 챔버에 침투한 것이다.

재용해(RECONSTITUTE)

The dissolving of the dried product into a solvent or diluent.

건조 제품을 용매 또는 희석액으로 용해하는 것.

릴리프 밸브(RELIEF VALVE)

Used for safety purposes to prevent damage in case excessive pressure is encountered.

과다 압력 상태에서의 손상 방지를 위해 안전 차원에서 사용되는 밸브.

로터리 베인 펌프(ROTARY VANE PUMP)

A mechanical pumping system with sliding vanes as the mechanical seal. Can be single or two stages.

기계적 밀봉 장치로 슬라이딩 베인을 구비한 기계적 펌프 시스템. 1단 또는 2단 가능.

선반 컴프레서(SHELF COMPRESSOR)(제어 컴프레서(Controlling Compressor))

Used for controlling the shelf temperature, either cooling or from overheating.

냉각시키거나 과열에 대비하여 선반 온도를 제어하는데 사용된다.

선반 액체 열교환기(SELF LIQUID HEAT EXCHANGER)

The transfer of heat from the shelf fluid to the refrigeration system through tubes in the exchanger causing compressor suction gas to warm.

교환기내 튜브를 통해 선반 액체의 열을 냉장 시스템으로 전달하여 컴프레서 흡입 가스를 따뜻하게 만든다.

선반(SHELVES)

In terms of the lyophilization process, they are a form of heat exchanger, within the chamber, that have a serpentine liquid flow through them, entering one side and flowing to the other side. They are located in the circulation system.

동결건조기의 챔버에 있는 일종의 열교환기로, 한 곳으로 액체가 들어가 뱀 모양으로 흘러 다른 쪽으로 나온다. 순환시스템에 위치한다.

1단 컴프레서(SINGLE STAGE COMPRESSOR)

This is a normal type compressor used in refrigeration. In the lyophilization process it is used to control the shelf temperature, both for cooling and keeping the shelf temperature from overheating using a temperature controller.

냉장에 사용되는 일반형 컴프레서. 동결 건조 공정에서 선반 온도 조절에 사용되며, 온도 조절기를 이용하여 냉각시키고 과열을 방지하면서 선반 온도를 유지한다.

실리콘 오일(SILICONE OIL)

A heat transfer fluid.

열 전달 유체.

멸균(STERILIZATION)

The use of steam and pressure to kill any bacteria that may be able to contaminate that environment or vessel.

환경 또는 용기를 오염시킬 수 있는 세균을 스팀과 압력을 활용해 죽이는 것.

승화(SUBLIMATION)

The conversion of a material from a solid phase directly to a vapor phase, without passing through the liquid phase. This is referred to as the primary drying stage.

액체상을 거치지 않고 고체상에서 기체상으로 직접 물질이 전환되는 것. 일차 건조 단계를 의미한다.

과냉각 액체(SUB-COOLED LIQUID)(액체 서브쿨러 열교환기(Liquid Sub-cooler Heat Exchanger) 참조)

The liquid refrigerant is cooled through an exchanger so that it increases the refrigerating effect as well as reduces the volume of gas flashed from the liquid refrigerant in passage through the expansion valve.

액체 냉매가 교환기를 통해 냉각되어 냉각 효과를 증가시키고 팽창 밸브를 통과하면서 액체 냉매에서 방출되는 가스의 양을 감소시킨다.

흡입 라인 축적기(SUCTION LINE ACCUMULATOR)

To provide adequate refrigerant liquid slug protection (droplets of liquid refrigerant)

from returning to the compressor, and causing damage to the compressor.

액체 냉매 방울이 컴프레서로 돌아가 컴프레서에 손상을 주지 않도록 적절한 액체 냉매 슬러그 보호 기능을 수행한다.

TCE

Trichloroethylene - A heat transfer fluid.

트리클로로에틸렌 - 열 전달 유체.

온도(TEMPERATURE)

The degree of hotness or coldness of a body.

뜨거움 또는 차가움의 정도

열전쌍(THERMOCOUPLE)

A metal-to-metal contact between two dissimilar metals that produces a small voltage across the free ends of the wire.

와이어 자유 말단을 통해 소규모 전압을 발생시키는, 서로 다른 금속 2개 사이의 금속-금속 접촉부.

온도 감응형 팽창 밸브(THERMOSTATIC EXPANSION VALVE)

An automatic variable device controlling the flow of liquid refrigerant.

액체 냉매의 흐름을 제어하는 자동 가변 장치.

토르(TORR) (미크론(Micron) 참조)

A unit of measure equivalent to the amount of pressure in 1000 microns.

1000 미크론의 압력에 상응하는 측정 단위.

2단 컴프레서(TWO STAGE COMPRESSOR)(인터스테이지(Interstage) 참조)

This is a specially built compressor. Its function is to be able to attain low temperatures by being able to operate at low pressures. It is two compressors built into one. A low stage connected internally and a high stage connected externally with piping, called interstage.

특수 제작 컴프레서. 저압에서의 작동 능력으로 인해 낮은 온도를 유지할 수 있다. 컴프레서 2개가 하나로 합쳐진 것이다. 저단은 내부로 연결되고 고단은 외부 배관과 연결되어 있으며, 인터스테이지라고도 부른다.

하적 밸브(UNLOADING VALVE)

This valve connects the interstage with suction to equalize both pressures during pump-down.

냉매 회수 중에 압력을 모두 동등하게 하기 위하여 인터스테이지와 흡입관을 연결하는 밸브.

진공(VACUUM)

Strictly speaking, a space in which the total pressure is less than atmospheric.

엄격한 의미에서는 총압력이 대기압보다 낮은 공간을 의미한다.

진공 제어(VACUUM CONTROL)(가스 블리드(Gas Bleed) 참조)

To assist in the rate of sublimation, by controlling the pressure in the lyophilizer.

동결건조기 내부 압력 조절에 의한 승화 속도 보조.

진공 펌프(VACUUM PUMP)

A mechanical way of reducing the pressure in a vessel below atmospheric pressure to where sublimation can occur. There are three types of pumps, rotary vane, rotary piston and mechanical booster.

용기 내부 압력을 승화가 일어날 수 있는 대기압 이하로 감소시키는 기계적 장치. 로터리 베인, 로터리 피스톤, 기계적 부스터 등 세 종류의 펌프가 있다.

증기 배플(VAPOR BAFFLE)

A target shaped object placed in the condenser to direct vapor flow and to promote an even distribution of condensate.

콘덴서에 위치한 과녁 형태의 물체로 증기의 흐름을 이끌고 응축물의 고른 분포를 유도한다.

진공 밸브(VACUUM VALVES)

The vacuum valves used are of a ball or disk type that can seal without leaking. The ball types are used for services to the chamber and condenser. They are also used for drains and isolation applications. The disk types are used in the vacuum line system and are connected to the vacuum pump, chamber and condenser.

사용 중인 진공 밸브로는 볼 형이나 디스크 형이 있어 누출 없이 밀봉할 수 있다. 볼 형은 챔버와 콘덴서에 사용된다. 또한 배수 및 분리 장치에도 사용된다. 디스크 형은 진공 라인 시스템에 사용되며 진공 펌프, 챔버, 콘덴서에 연결된다.

증기 밸브(VAPOR VALVE) (메인 진공 밸브(Main Vacuum Valve) 참조)

The vacuum valve between the chamber and external condenser. When this valve is closed the chamber is isolated from the external condenser. Also known as the main vapor valve.

챔버와 외부 콘덴서 사이의 진공 밸브. 이 밸브가 닫히면 챔버와 외부 콘덴서가 분리된다. 메인 증기 밸브라고도 한다.

바이알(VIAL)

A small glass bottle with a flat bottom, short neck and flat flange designed for stoppering.

바닥은 편평하며 목 부위는 짧고 플랜지가 편평하여 타전하기에 적절하도록 설계된 작은 유리병.

가상 누출(VIRTUAL LEAK)

In the vacuum system a virtual leak is the passage of gas into the chamber from a source that is located internally in the chamber.

진공 시스템에서 챔버 내에 위치하는 곳에서 챔버로 가스가 통과하는 것을 의미한다.