

4. 의약품 공업의 막분리 기술 응용

한림대학교 환경시스템공학과 교수 박진용

1. 의약품 공업용수

의약품 공업에 사용되는 물은 주사제, 수액을 제조하기 위해 제제용(製劑用) 원료수로 이용되는 분야와 약제 조정, 충전기구의 사용 전 세정, 제품 용기의 최종세정 등에 이용되는 분야가 있다. 또한 제제용 원료수는 표 1에 나타낸 바와 같이 사용할 수 있는 물의 등급이 일국방(日局方)에 규정되어 있다. 그 밖에 의약과 관련된 다량의 깨끗한 물이 사용되는 경우는 인공신장용 투석수로 병원의 수술용수 등이 있다.

표 1. 각 제제 공정에 사용되는 물의 기준

약제	공정	일국(日局)10	GMP
주사제	제제(製劑)	주사용, 증류수	-
	조정, 충전기구 사용 전 세정 및 사용 후 최종 세정 및 기기 용기의 마지막 세정	-	세균 제거 및 명균 정제수 또는 증류수
연고제	제제(製劑)	-	(정제수)
내용액제	제제(製劑)	정제수(일부)	(정제수)
점복제(點服劑)	제제(製劑)	멸균정제수	-
	조정, 충전기구 용 전 세정 및 사용 후 최종 세정 및 제품 기기의 마지막 세정	-	세균 제거 또는 멸균 정제수 또는 같은 순도의 물. 필요에 따라 위와 같다.
외용액제	제제(製劑)	정제수(일부)	-

GMP(Good Manufacture Practise): 우수약품 제조 관리 기준

2. 의약품 공업의 요구 수질

최근 의약품용수로서 요구되는 수질은 일국방(日局方)이 말하는 순도시험에 물론 합격해야 하며, 세균을 전혀 포함하고 있는 않은 물로서 엔도톡신(Endotoxin)과 같은 발열성 물질을 포함하지 않는 물이어야 한다.

(1) 미생물 제거

일반적으로 의약품 공업에서 순수 제조장치는 큰 설비이며 또 복잡하기

때문에 세균 제거 및 세균 침입 방지, 증식을 막는 것이 무엇보다 중요하다. 한편, 일국방(日局方)이 말하는 보통물은 수돗물이나 우물물을 말하는데, 수돗물은 수도법에 의해 유리염소 농도가 0.1 mg/ml 이상으로 규정되어 있다. 이 농도는 보통 오염균(수서세균) 정도를 살균할 수 있다. 또한, 수도법에서는 수돗물 중의 일반세균은 100개/ml 이하, 대장균군은 검출되지 않아야 할 것이라고 규정되어 있다. 그러나 일반적으로 수돗물은 저수탱크를 경유해서 사용되는 것이 보통인데, 이 경우에는 유리염소 이온 농도가 매우 낮아져서 미생물이 증식하기 쉬운 환경을 조성하기 때문에, 수돗물을 사용하는 경우에도 미생물 제거 및 증식을 방지해야 한다.

종래에는 미생물의 멸균 및 제거법으로 증류정제법이 일반적이었다. 일국방(日局方)에서도 주사용 증류수는 증류법으로 제조하고, 정제수는 증류법 또는 이온교환수지법에 의해 제조하도록 규정되어 있다. 그러나 이온교환수지법은 세균이 반대로 증식할 수 있는 장소를 제공하는 경우가 많다. 또한 증류법은 순수를 대량 생산하는데 부적합할 뿐만 아니라, 물을 일단 액상에서 기상으로 상변화를 일으키기 위한 증발잠열 (539 kcal/kg)을 고려한다면 현재의 에너지 절약 차원에 적합하지 않다. 해수를 담수화하는데 필요한 에너지와 비교하면, 표 2에 나타낸 바와 같이 증발법은 역삼투막법보다 10배 이상의 에너지가 필요하다.

표 2. 해수 담수화에 필요한 에너지

분리공정명	필요 동력 (kW/m ³)	필요 열량 (kcal/m ³)
역삼투법(회수율 40%)	3.5	3,010
역삼투법(회수율 30%)	4.7	4,042
냉동법	9.3	8,000
용매추출법	25.6	22,000
전기투석법	32.2	27,692
다단플래쉬 증발법	62.8	54,000

(2) 발열성 물질 제거

의약품분야에서 말하는 발열성 물질 (Pyrosene)은 세균성 발열성 물질인 엔도톡신을 말하는 경우가 대부분이다. 이 물질은 미량인 경우에도 항용동물의 체온을 비정상적으로 상승시킨다. 최근 연구에 의하면 세균 막외성분의 20%를 차지하는 포폴리사카라이드에 발열활성이 존재하는데, 그 중에서도 리포폴리사카라이드(LPS)를 구성하는 미소량 물질인 지질A (Lipid

A)에 발열활성이 존재하는 것으로 알려져 있다. 리포폴리사카라이드는 하부 단위분자가 모여 분자량이 10^8 에 이르기도 하는데, 작은 하부 단위분자의 분자량은 약 6,000이다.

사람은 항상 장내 세균을 가지고 있기 때문에 장내에는 엔도톡신이 많이 있는데, 이는 체내 침입 경로로 간장에서 해독된다. 그러나 리포폴리사카라이드가 직접 혈중에 들어가는 경우에는 나노그램(ng) 양이라도 체온 상승 및 백혈구를 증가시키는 것으로 알려져 있다.

발열성 물질제거에 관한 연구는 오래 전부터 이루어져 왔는데, 1937년 Co Tui 등은 발열성 물질을 입자로 생각하여 막여과 또는 흡착여과를 이용하면 효과적이라고 보고하였다. 이러한 고찰은 지금도 통용되고 있다. 발열성 물질을 리포폴리사카라이드 또는 리피드A라는 미립자로 이루어졌다고 생각한다면, 역삼투막법 등으로 제거가 가능하다. 그림 1에 제거물질 크기와 각 물질의 분리기술 적용, 입자 지름의 관계를 정리하였다.

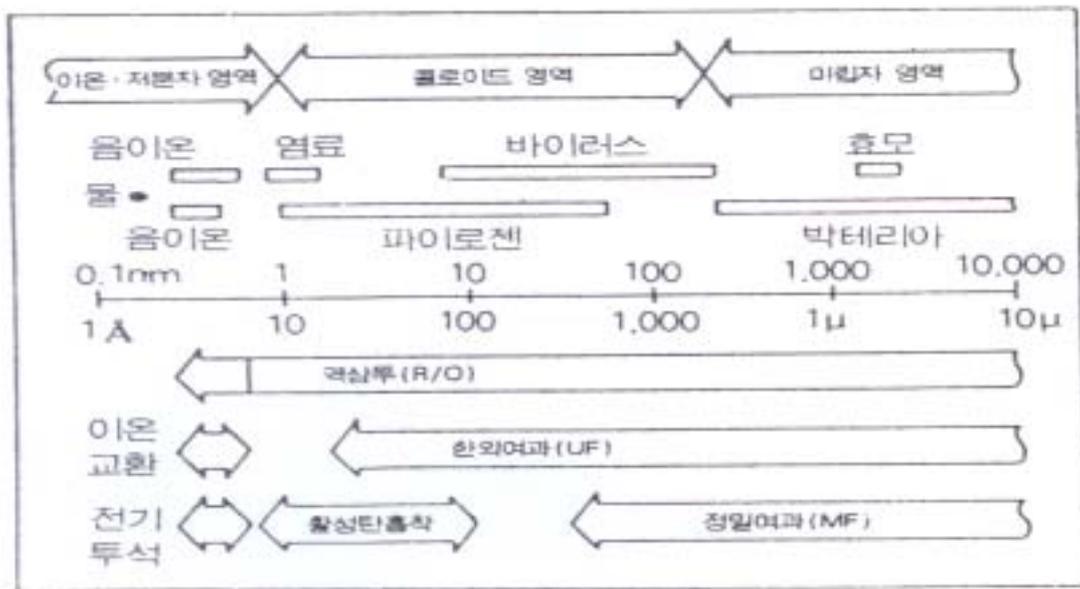


그림 1. 미세물질의 크기와 수처리 방법의 적용 범위.

엔도톡신은 활성을 잃기 어려운 물질로서 자동멸균기(Auto Clave) 안에서 활성을 잃긴 하지만 상당한 시간이 요구된다. 따라서 증류법 만으로는 엔도톡신의 활성을 잃도록 하기가 어렵고, 난류를 동반해도 엔도톡신을 제거하기가 힘들다. 현재 주사용 증류수에는 리포폴리사카라이드(LPS)가 포함되어 있다는 자료가 공표된 적이 있다.

3. 막분리 기술을 이용한 의약품수 제조

막분리 기술을 이용한 의약품수 제조는 세균, 엔도톡신을 제거하는데 탁월한 효과를 보인다는 사실에 입각하여 1975년 7월에 개정된 미국 제19판 약국방(藥局方) USP XIX에서는 주사용수(water for Injection)는 증류 또는 역삼투막법에 의해 정제된 물이어야 한다고 규정되어 있다.

일본에서도 1983년도 및 1984년도 후생과학연구의 “고분자 분리막법에 의한 주사용 원료수 제조에 관해” 라는 주제로 제약업체 및 공장 설비업체, 분리막 업체가 중심이 되어 역삼투법과 한외여과법에 의한 주사용수 제조에 대해 검토하였다.

일반적으로 세균이라고 알려져 있는 대장균은 균의 크기가 2~6 μm 이지만, 의약품수를 만드는 경우에 문제가 되는 균은 크기가 0.3 μm 로 Pseudomonas속에서도 작은 균이다. 그러나 그림 1에서 알 수 있듯이 이 균은 역삼투막법 등의 막분리 기술로 제거가 가능하다. 그러나 세균 중에서 영양분이 없는 장소에서도 증식이 가능한 자가영양세균도 존재할 정도이므로 일단 세균이 증식을 시작하면 급격하게 증가해 버린다. 세균 관리는 무엇보다 균의 침입 및 증식 방지를 위해 철저한 시스템 및 운전 관리가 중요하다.

엔도톡신은 화학물질이기 때문에 활성을 쉽게 잃지 않는다. 건조열로는 250°C에서 30분간 처리해야 한다. 그러나 리포폴리사카라이드를 미립자로 본다면 그림 1에서 보듯이 역삼투법으로 충분히 제거할 수 있다. 앞으로 리피드A와 같은 미립자를 제거할 필요성이 점차 증가하면 역삼투법에 의한 제거가 더욱 필요할 것이다. 그러나 엔도톡신이 세균을 분해시킴으로써 발생된다면 막을 이용한 제거에 있어서도 세균 제거와 마찬가지로 더욱더 안전한 시스템을 철저히 운영할 필요가 있다.

4. 의약품 공업에서 역삼투 모듈의 응용

의약품 공업에서 초순수, 무균수 제조에 이용할 수 있는 모듈로는 중공사 형태가 가장 적당해 동양방직(東洋紡績)의 HOLLOSEP에는 파이로젠 미검출 등급 검사(Free Class Test)에 합격한 품목을 설정해 공급하고 있다.

세균 제거성 및 파이로젠 미검출 성능에 대한 중공사 모듈의 장점으로는 중공사이기 때문에 분리막끼리 접촉할 필요 없이 가장자리 부분을 완전히 봉합할 수 있다는 점이다. 더욱이 중공사 모듈은 투과수 쪽의 사각공간(Dead Volume)을 가능한 줄일 수 있고, 분리막 이외의 다른 재료와 투과수와의 접촉 부분이 매우 적기 때문에 투과수의 재오염을 우려하지 않아도 된

다는 점이다.

다음 그림 2는 의약품 공업용에서 대표적인 세정수용 순수 장치의 흐름도를 나타낸 것이다. 역삼투 모듈을 이용한 순수 장치에서는 배관 안에서의 재오염에 의한 순도 저하를 방지하기 위하여 순수의 순환 및 위생 배관, 자외선 램프에 의한 온라인 살균, 0.2 μm 의 최종 필터, 세균 역류 방지기가 이용된다. 여기서 이용되는 역삼투 모듈은 이미 파이로젠 미검출성과 세균 제거 검사에 합격한 것이 이용된다.

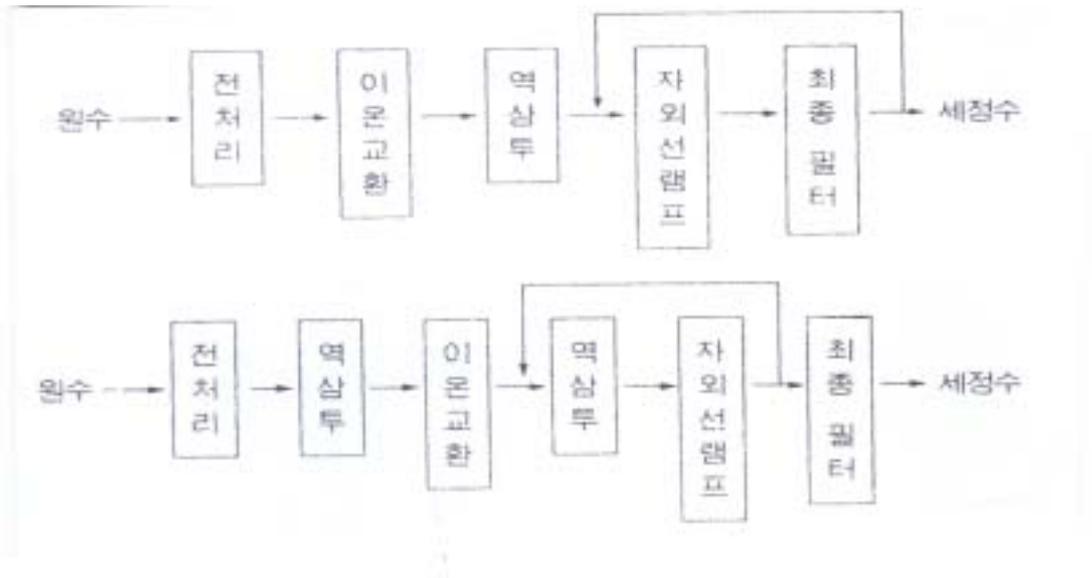


그림 2. 의약품 공업용에서 대표적인 세정수용 순수 제조의 흐름도.

5. 의약품 공업에서 막분리 기술의 향후 전망

역삼투막법은 신뢰도가 높은 파이로젠 미검출수를 대량으로 공급할 수 있는 단위조작이라는 면에서 주목받고 병원과 의약품 공업에서 폭넓게 사용되어 정착을 이루었다. 일본에서는 현재 역삼투막법으로 제조한 물을 직접 주사액이나 수액 등의 제품용수로 사용하는 것을 인정하지 않으므로, 세정수용에 국한 시킨다면 역삼투막법의 채용 도입이 증가하고 있다.