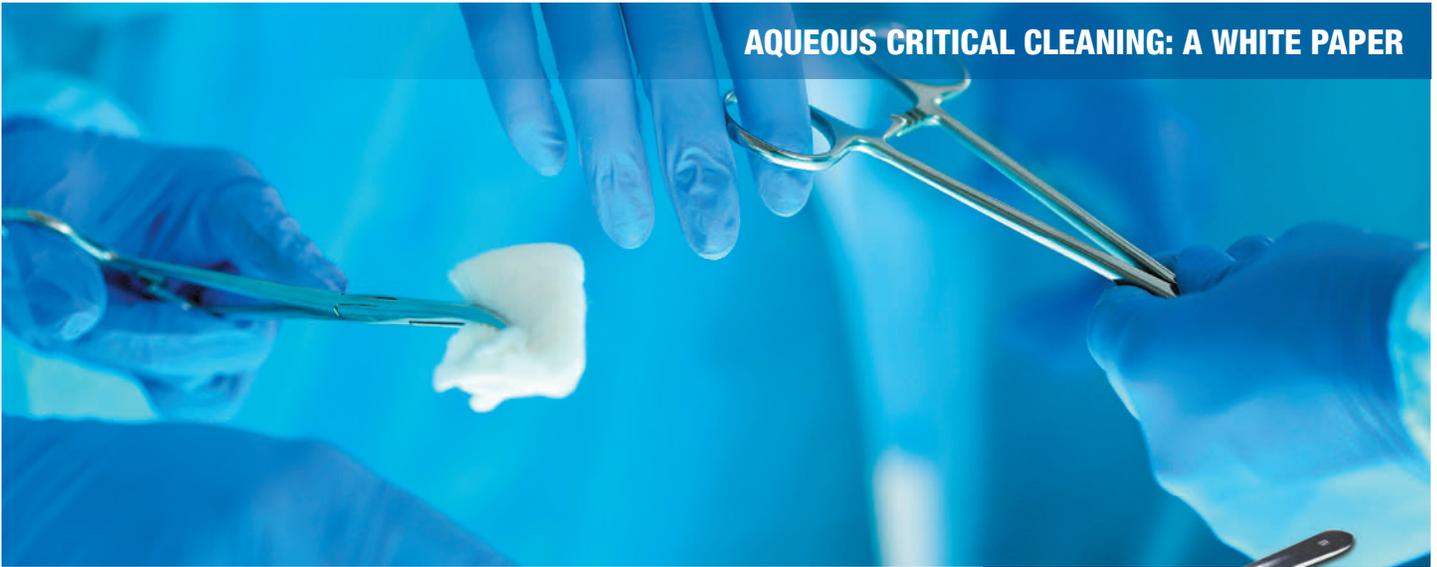


AQUEOUS CRITICAL CLEANING: A WHITE PAPER



의료기기 세척밸리데이션

Cleaning Validation for Medical Device Manufacturing

왜 세척제 공급사로부터 세척밸리데이션을 지원받아야 하는가? Why Get Cleaning Validation Support From Your Cleaner Supplier?

- What Is Cleaning Validation? **1**
 - Definitions
 - Production and Process Controls
 - Inspection, Measuring, and Test Equipment
- 2**
- Process Validation **3**
 - Validating the Use of a Cleaner
 - Identifying Cleaner Residues
 - Selecting and Validating a Residue Detection Method
- 4**
- Choosing a Sampling Method
 - Constructing Recovery Studies
 - Setting Residue Acceptance Criteria **6**
 - Using Total Organic Carbon to Measure Residue Acceptance Criteria **9**
- Writing Procedures and Training Operators
 - Final Validation Report
 - Cleaning Supplier Validation Support **10**
 - Get Validation Support **11**

세척 밸리데이션(cleaning validation) 또는 세척 검증(cleaning verification)은 의료기기 생산 및 재가공에 있어서 규제 승인 과정의 필수적인 요소이다. 세척제 공급사로부터 지원을 받는 경우 세척밸리데이션 수립 및 세척검증의 공정에서 시간과 비용을 절감할 수 있다. 이 문서는 세척밸리데이션의 기본적 아웃라인을 제시하고, 세척제 제조사가 이 과정을 단순화하고 업무속도를 높이는 데에 어떻게 기여할 수 있으며, 또한 이후의 검증되거나 증명된 환경을 유지할 수 있도록 어떻게 지원받을 수 있는지에 대해 다루고 있다.

세척밸리데이션이란 무엇인가?

What Is Cleaning Validation?

세척 밸리데이션은 사전에 결정된 청결도 허용 기준치에 맞는 청결한 결과를 지속적으로 보여줄 수 있는 세척공정을 수립하고 이를 문서화하는 것입니다. 의료기기 생산 산업에서는, 세척 밸리데이션은 이를 생산 하는데에 사용된 장비에 대해서 보다는 일반적으로 완성된 기기 자체를 검사함으로써 수행됩니다. 세척 밸리데이션과 더불어, 멸균 밸리데이션(Sterility Validation)도 멸균 제품에 대해서는 필수적입니다. 멸균 밸리데이션은 이 문서에서 다루는 범위 밖의 것이지만, 세척 밸리데이션은 멸균되어 판매되는 기기에 있어서는 매우 중요한 문제입니다. (멸균 밸리데이션에 관한 보다 자세한 정보는 알코낙스의 지원을 받으세요.)

밸리데이션 고려사항은 산업의 유형과 의료기기의 등급에 따라 달라집니다. 의료기기는 환자와 접촉하는 조건에 따라서 등급을 나누게 됩니다. 환자와 접촉한 재사용이 가능한 검사기기는 기능에 대한 테스트와 바이오버든(bioburden)에 관한 검사가 필요할 수 있습니다. 환자의 신체 내에서 수년간 접촉하는 임플란트 의료 기기는 엔도톡신(endotoxin), 세포독성(cytotoxicity), 무균성(sterility) 및 기기의 기능 적합성을 검증해야 합니다. 밸리데이션의 목표는 제품, 환자, 작업자 및 환경적 안전을 보장할 수 있도록 수립된 변수들 내에서 시스템이 기능적으로 적합한지를 증명하는 것입니다. 이 목표를 성취하기 위해서는 제조자는 일반적으로 책임과 구성원을 명확하게 규정한 밸리데이션 위원회를 구성합니다.



- **밸리데이션 전문가 Validation Specialist**
- 밸리데이션 절차를 조율하고 기록
- **생산 Manufacturing**
- SOP를 작성하고 교육을 실행
- **품질보증/관리 Quality Assurance/Control**
- 분석적 방법을 승인하고 실행
- **엔지니어링 Engineering**
- 변경을 통보하고 장비 데이터를 평가
- **기술&개발 R&D**
- 회수율 연구(recovery study), 시험 방법 전수, 새로운 세척제 선정 수행

세척밸리데이션 문서화에 필수적인 사항은 다음의 제조사 밸리데이션 마스터 플랜(VMP)의 유관항목에 구체화한다:

- 목표 Objective
- 배경 Background
- 기계/ 시약 Equipment/reagents
- 책임 Responsibilities
- 절차 Procedures
- 시험 허용기준치 Test Acceptance Limits
- 이성적인 잔류물 허용기준치
Residue acceptance limits, with rationale
- 분석 방법 Analytical Methods
- 샘플 채취 절차 및 회수
Sampling Procedures and Recovery
- 세척 공정설계 Cleaning Process Design
- 데이터 분석 Data Analysis
- 가정 Assumption
- 변경 관리/유지관리
Change Control/Maintenance
- 참조자료 References

모든 세척밸리데이션 문서는 FDA 감독 절차 Quality System Inspection Technique(QSIT)에 따르는데, 이는 “Guide to Inspections of Quality Systems” (FDA Center for Devices and Radiological Health [CDRH], August 1999)에 근거한다. QSIT는 위에서 아래로 접근하는 “하향식 접근법 top-down approach”을 통해 기업 전반에 걸친 다음의 품질 시스템의 하부시스템을 감독하고 관리한다.

- ① 시정조치 및 예방조치 시스템
corrective and preventive action system
- ② 생산 및 공정제어
production and process control
- ③ 기계 및 시설 제어
equipment and facility control
- ④ 기록, 문서 및 변경관리
records, document and change controls
- ⑤ 자재관리 material controls
- ⑥ 설계관리 design controls

이들 하부시스템은 Quality System regulations (21 CFR Part 820)에 근거한 cGMP(current good manufacturing practice)에 따라야만 한다. ISO 의료기기 품질 기준은 ISO 13485에 준거한다. 중요세척(critical cleaning)과 세척 밸리데이션과 연관된 주요항목은 다음과 같다.

§820.3 Definitions

- (p) 생산 물질(Manufacturing material)이란 생산 제품의 내부 또는 생산공정에 사용되거나 시설에 사용된 물질 또는 기질, 연관 구성품, 또는 제조자가 설계하거나 의도하지 않았는데 최종생산제품의 내외부에 존재하게 된 잔류물 또는 불순물과 같은 연관 부산물을 말한다.

Manufacturing material means any material or substance used in or used to facilitate the manufacturing process, a concomitant constituent, or a byproduct constituent produced during the manufacturing process, which is present in or on the finished device as a residue or impurity not by design or intent of the manufacturer.

§820.70 Production and process controls (ISO 13485:2003 6.3 + 6.4 + 7.1 + 7.5.1 + 7.5.2 + 8.2.3)

- (e) 오염 통제. 각각의 제조사는 반드시 장비 또는 제품의 품질에 역효과(adverse effect)를 줄 수 있다고 합리적으로 예상할 수 있는 물질 이용한 제품이 오염되는 것을 예방할 수 있는 절차를 수립하고 유지해야 한다.

Contamination control. Each manufacturer shall establish and maintain procedures to prevent contamination of equipment or product by substances that could reasonably be expected to have an adverse effect on product quality.

- (h) 생산 물질(Manufacturing material). 제품품질에 역효과를 줄 것이라 합리적으로 예상되는 생산물질이 있는 경우, 제조사는 이 물질을 제거하거나 또는 기기의 품질에 부정적 영향을 주지 않는 수준의 양으로 제한하여 이러한 생산물질의 사용과 제거에 관한 절차를 수립하고 유지하여야만 한다. 이 생산물질의 제거 및 감소는 반드시 문서화해야 한다.

Manufacturing material. Where a manufacturing material could reasonably be expected to have an adverse effect on product quality, the manufacturer shall establish and maintain procedures for the use and removal of such manufacturing material to ensure that it is removed or limited to an amount that does not adversely affect the device's quality. The removal or reduction of such manufacturing material shall be documented.

§820.72 Inspection, measuring, and test equipment (ISO 13485:2003 7.6)

- (a) 감시, 측정 및 검사 장비 (Control of inspection, measuring, and test equipment.) 각 제조사는 반드시 기계식, 자동식 또는 전자식 감시 및 테스트 장비를 포함한 모든 감시, 측정 및 검사 장비가 의도하는 목적에 적합하고 유효한 결과를 만들 수 있는 능력이 있도록 보증해야 한다. 각 제조사는 장비를 정기적으로 교정하고, 감독하고, 점검하며 유지하는 절차를 수립하고 유지하고 있음을 보장해야 한다. 이 절차는 장비의 취급, 보전 및 보관에 관한 조항을 포함해야 하며, 이를 통해 장비의 사용상의 정확성 및 적합성을 유지하도록 한다. 이 활동 역시 문서화해야 한다.



Before:

Blood dried onto scalpel handles is difficult to thoroughly remove.



After:

Soaking in TERGAZYME, followed by gentle cleaning, prepares surgical instruments for effective sterilization and prolongs instrument life.



Control of inspection, measuring, and test equipment. Each manufacturer shall ensure that all inspection, measuring, and test equipment, including mechanical, automated, or electronic inspection and test equipment, is suitable for its intended purposes and is capable of producing valid results. Each manufacturer shall establish and maintain procedures to ensure that equipment is routinely calibrated, inspected, checked, and maintained. The procedures shall include provisions for handling, preservation, and storage of equipment, so that its accuracy and fitness for use are maintained. These activities shall be documented.

**§820.75 Process validation
(ISO 13485:2003 6.3 + 6.4 + 7.1 + 7.5.1 + 7.5.2 + 8.2.3)**

(a) 공정의 결과가 이어지는 감독과 테스트에서 완전히 검증되지 않는다면, 공정은 높은 수준의 승인으로 밸리데이션되어야 하며 수립된 절차에 따라 승인되어야 한다. 밸리데이션 활동과 결과는 밸리데이션을 승인하는 과정의 개개인의 날짜 및 서명 그리고 밸리데이션된 주요장비 등의 내용을 포함하여 문서에 기록해야 한다.

Where the results of a process cannot be fully verified by subsequent inspection and test, the process shall be validated with a high degree of assurance and approved according to established procedures. The validation activities and results, including the date and signature of the individual(s) approving the validation and where appropriate the major equipment validated, shall be documented.

그리고 FDA는 의료기기 공정 밸리데이션에 대한 위험-기반 접근을 지원해오고 있다. 이러한 종류의 위험-기반 접근 방법은 pFMEA (process failure mode engineering analysis), 즉 공정 실패 유형 엔지니어링 분석과 같은 중요한 내용을 담을 수 있다. 이는 DHF (design history file)의 일부로 사용할 수 있는 위험을 평가하는 정량적 방법이다.

세척밸리데이션 또는 세척검증의 요구는 cGMP에서 요구하는 설계 입력과 출력 (design inputs and outputs)에서 기인할 뿐만 아니라, 생산 및 공정 관리에서 기인한다. 만약 세척검증 (cleaning verification)을 선택하는 경우에는, - 일반적으로 기기를 생산하는 작은 배치 (batch)가 수행되거나 재사용 기기를 세척하는 경우 - 검증은 반드시 세척이 수행될 때마다 해야만 한다.

세척검증은 각각의 세척 이벤트를 통해서 허용할 수 있는 청결도를 가진 상태로 기기를 생산했다는 증거를 문서화하여 기록한다. 검증 테스트는 적절하다고 인정할 수 있는 위해분석 (hazard analysis)을 통해 수행할 수 있으며, 다음의 사항을 포함하여 검증해야 할 수도 있다.

- 바이오버든의 2~4 로그 감소
- 기기 당 10 CFU (colony forming units) 미만 수준
- 기기 당 20 EU (endotoxin units) 미만
- 생체적합성, 기능성 및 독성에 영향을 주는 기준 미만의 화학적 잔류물 수준

Cleaning verification is documented evidence that an individual cleaning event has produced a device that is acceptably clean.

TIR 30, SECTION 6, TABLE 6: 재사용 기기 대상 테스트 오물 TEST SOILS FOR REUSABLE DEVICES

저자	오물의 성분	기기
AAMI TIR12 (Hucker's)	땅콩버터, 연유, 버터, 라드(lard), 건조난황, 밀가루 염분, 프린터 잉크, 혈액	Not specified
Alfa and Jackson (2001)	ATS-B (박테리아, 단백질, 탄수화물, 엔도톡신, 호모글로빈)	Flexible colonoscope
Anderson and Nwoguh (1991)	클렙시엘라 속 장내세균 <i>Klebsiella aerogenes</i>	Enteral feeding tubes
Bar, et al. (2001)	결핵균 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bronchoscope
Chartier, et al. (2001)	효모추출물, 건강한 인간의 알부민, 건강한 양의 탈섬유소 혈액 소의 혈청 (bovine serum), 피브리린 (fibrin), Tween80시약, 물	Microplates
Donlan, et al. (2001)	바실러스 스테아로소모필러스 포자 (<i>b. stearothermophilus</i> spores), 엔테로박터 클로아케균 (<i>E. cloacae</i>)	Needleless connectors to central venous catheters
Green, et al. (2001)	오일, 송아지혈청 (calf serum), 알부민, 젤라틴, 돼지뮤신 (hog mucin), 계란흰자	Microplates
Kozarek, et al. (2001)	바실러스 스테아로소모필러스 포자 (<i>b. stearothermophilus</i> spores)	Double-channel sphincterotomes
Merrit, et al. (2000a)	박테리아, 포유류세포 (mammalian cell), 알부민, 보빈 피브리린 (bovine fibrin), 보빈 피브로겐 (bovine fibrogen)	Microplates
Mostafa and Chackett (1976)	방사성 식별 표지된 인간 혈청 알부민	Surgical instruments
Orzechowski, et al. (2000)	보빈 알부민 (bovine albumin), 뮤신 (mucin), 피브로겐 (fibrogen)	Dental handpieces
Penna and Ferraz (2000)	방사선비투과 iodines contrast 내의 고초균, EDTA의 보빈 혈액 (<i>B. subtilis</i> in radioopaque iodines contrast, bovine blood with EDTA)	Angiographic catheters, spinal needles
Pfeifer (1998a, 1998b)	알부민, 호모글로빈, 피브리노겐 (fibrinogen), 트롬빈 (thrombin)	Surgical instruments
Roth, et al. (1999b)	a) 방사성 식별 표지된 마크로알부민 (macroalbumin) b) <i>S. aureus</i> (황색 포도상 구균), 녹농균 (<i>P. aeruginosa</i>), 헤파린첨가 양 혈액 (heparinized sheep blood), 프로타민 (protamine)	Biopsy forceps, papillotome, Dormia basket
Rowan and Anderson (1998)	바실러스 세레우스균 (<i>Bacillus cereus</i>)	Infant feeding bottles
Schrimm, et al. (1994)	방사성 식별 표지된 마크로알부민 (macroalbumin)	Tubular instruments
Verjat, et al. (1999)	사람의 혈청알부민 용액	Hemolysis glass tubes, surgical steel blades, ceramic penicylinders
Working group (1995)	올레산-알부민-덱스트로즈 카탈라아제 내의 미생물 (Microorganisms in oleic acid-albumin-dextrose catalase)	Endoscopes



추가적인 테스트는 비육(nonviable) 잔여물이 제거되었다는 것을 보여주기 위해 실행한다. 이는 TIR12 또는 TIR30의 Section6의 Table6(3페이지 참조)과 같은 오물을 적용함으로써 테스트할 수 있다. 오물의 예로는 Huckler 또는 ATS-B 오물을 들 수 있다. 오물 오염의 제거 모형 테스트의 다른 예로 ProFormance TOSI® (수술도구 테스트 도구)를 이용하여 세척결과를 확인하는 방법도 있다. (Healthmark Industries, 33671 Doreka, Fraser, MI 48026. www.hmark.com. 전화: 800.521.6224를 참조)

세척제 사용에 대한 밸리데이션 Validating the Use of a Cleaner

세척제 사용을 인준하기 위해서는 세척공정이 모든 세척제의 잔류물을 허용기준치 아래로 제거할 수 있는지 모형실험을 할 필요가 있다. 이는 다음의 몇가지 과정을 포함한다.

- 세척제 잔류물 확인
- 잔류물 검출 방법 선정
- 샘플 채취 방법 검증
- 회수율 연구 수립
- 잔류물 허용 기준치 설정
- 새로운 세척제로 세척공정을 검증할 때는 다음의 사항을 포함한다:
 - 공정최적화를 위한 설계 실험
 - 3연속의 세척 시험
 - 밸리데이션 리포트 작성
- 절차를 기록하고 작업자를 교육

중요세척 과정에 관한 밸리데이션은 최종제품 또는 기기의 품질에 영향을 준다. 밸리데이션은 사전에 결정된 변수 내에서 공정이 운영되었음을 증명함으로써 달성할 수 있다.

성능 적격성평가(performance qualification, PQ)는 밸리데이션의 일부로서 세척공정을 통해 사전에 결정된 허용기준치 아래로 잔류물이 제거되어지는 것을 최소 3회를 입증하는 것이다. 세척제를 포함하여 세척공정 중 중요한 부분을 변경하는 경우에는, 재-밸리데이션을 고려해야 한다. 변경 시에는 새로운 방법을 이용한 세척을 수행하고 데이터를 수집한 후, 생산에 장비를 사용하기 이전에 다시 이전에 사용했던 검증된 세척방법으로 세척한다.

세척제 잔류물 확인 Identifying Cleaner Residues

세척제의 잔류물이 무엇인지 알기 위해서는 세척제의 조성을 알아야만 한다. 세척제 공급자는 비밀준수 동의서 작성 하에 세척제의 성분을 공개할 수 있다. 때로는 MSDS(material safety data sheets)를 통해서 세척제의 성분에 관한 정보를 얻을 수 있다. 세척제 공급자에게 행급 이후에 최종적으로 남게 되는 성분이 무엇인지 그리고 세척제 잔류물의 마커(Marker)로서 가장 잘 분석할 수 있는 성분이 무엇인지에 관해 문의해야 한다. 잔류물 마커가 확인된 후에는, 잔류물 검출 방법을 선택하고 밸리데이션을 할 수 있다.

잔류물 검출방법 선정 및 밸리데이션 Selecting and Validating a Residue Detection Method

세척제 잔류물에 대한 적절한 검출 방법을 선정하기 위해서는 먼저 다음의 Table 1의 기준에 따라 특이적 또는 비특이적 방법론을 선택하는 것으로 시작한다.

**TABLE 1: 적합한 세척제 잔류물 검출 방법의 선정
SELECTING THE PROPER CLEANER RESIDUE DETECTION METHOD**

	특이적 방법 Specific	비특이적 방법 Non-specific
검사대상:	개별 성분	혼합성분
검사방법:	HPLC (High-performance liquid chromatography) UPLC (Ultra performance liquid chromatography) GC/MC (Gas chromatography/mass spectroscopy) Titration Direc UV spectroscopy Assay IC (Ion Chromatography)	TOC (Total organic carbon) pH levels Conductivity
선호경향:	초기 밸리데이션 불합격 또는 조치수준 조사	모든 잔류물에 대한 광범위한 검출 밸리데이션 상태의 관리를 위한 재검사 모니터링

To identify cleaner residues, you need to know the cleaner formulation. The cleaner supplier should be willing to disclose the ingredients of their cleaner under a non-disclosure agreement.



TABLE 2: 알코낙스 사 세척제의 세척제 잔류물 검출 방법
CLEANER RESIDUE DETECTION METHODS FOR ALCONOX, INC. CLEANERS

ALCONOX 세척제 브랜드명	HPLC를 통한 음이온 계면활성제 검출	HPLC를 통한 EDTA 검출	Deriv. UV-Vis를 통한 비이온 계면활성제 검출	Titration를 통한 인산염 검출	Array를 통한 효소 검출	TOC를 통한 유기탄소 검출	HPLC, UV, 또는 Array를 통한 유기산 검출	화염 또는 IC를 통한 칼륨 검출
	Anionic Surfactant by HPLC	EDTA by HPLC	Nonionic Surfactant by Deriv. UV-Vis	Phosphate by Titration	Enzyme by Assay	Organic Carbon by TOC	Organic Acid by HPLC, UV, or Assay	Potassium by flame or IC
ALCONOX	●	●		●	●	●	●	
LIQUINOX	●		●	●		●	●	
TERGAZYME	●	●		●	●	●	●	
ALCOJET		●		●		●	●	
ALCOTABS	●	●		●		●	●	
DETOJET					●		●	●
DETERGENT 8						●		
CITRANOX	●		●	●		●	●	
LUMINOX						●		
CITRAJET						●	●	
SOLUJET						●	●	
KEYLAJET		●		●		●	●	
DETONOX	●			●		●	●	●
TERGAJET		●				●	●	

When performing a medical device cleaning validation, analytical methods for detecting detergent residues must be validated also.

FDA는 특이적 방법의 사용을 더 선호하는데, 특히 실패와 조치수준을 조사할 때 더 선호한다. 구체화된 사용 조건 하에서, 이들 특이적 방법들은 중대한 편향(bias) 또는 불순물·저하품(degragant) 또는 여타 성분으로 인한 간섭이 없이, 신뢰수준 95%의 특이성을 보여준다고 증명되었다.

그러나, 비특이적 방법들도 결정된 사용법이 과학적이고 합리성이라고 증명된 경우에는 인정할 수 있다. 비특이적 방법들은 일반적으로 정량적 한계(Limit of Quantitation)가 잔류물의 허용 기준치의 <50%인 경우 그리고 원하는 모든 잔류물을 광범위하게 검출하고자 하는 경우에 사용한다.

의료기기 세척 밸리데이션을 수행하는 경우에는, 세척제 잔류물을 검출하는 분석적 방법도 역시 밸리데이션 되어야 한다. Table 2는 알코낙스 세척제와 세제를 대상으로 하는 적합한 잔류물 검출 방법에 관한 다양성을 보여주는 목록이다.

잔류물 검출 방법의 밸리데이션은 정확성 Accuracy, 정밀성 Precision, 직선성 Linearity, 재현성 Reproducibility, 선택성 Selectivity, 특이성(특이적 시험방법인 경우) Specificity, 검출한계 Limit of Detection 및 정량한계 Limit of Quantitation 그리고 분석적 잔류물 검출법의 견뢰성 등을 포함한다. 요청하는 경우, 알코낙스 사는 각각의 세척제의 사용에 따른 Table 2의 분석적 방법을 제공할 수 있습니다.

TABLE 3: 밸리데이션을 위해 필요한 데이터 요소 DATA ELEMENTS REQUIRED FOR VALIDATION

분석적 성능 특성 Analytical Performance Characteristics	Category I	Category II		Category III	Category IV
		Quantitative	Limit Tests		
정확성 Accuracy	Yes	Yes	*	*	No
정밀성 Precision	Yes	Yes	No	Yes	No
특이성 Specificity	Yes	Yes	Yes	*	Yes
검출한계 Detection Limit	No	No	Yes	*	No
정량한계 Quantitation Limit	No	Yes	No	*	No
직선성 Linearity	Yes	Yes	No	*	No
범위 Range	Yes	Yes	*	*	No

* 세부 테스트의 특성에 따라서 요구될 수 있음



TOC 및 다른 비특이적 방법들은 일반적으로 검출한계 및 정량한계가 잔류물 허용기준치 미만인 경우에 사용한다. USP <1225> 장의 Validation of Compendial Procedures (공정서 수재 분석 절차)에서 필수적인 분석적 결정에서 부터 다양한 계수에 대한 주관적 평가에 걸친 공정서 수재 분석 절차의 밸리데이션에 관한 정보를 제공한다. 이러한 범위 내에서, 테스트는 다음과 같이 범주화된다:

- **Category I**
최종 제약품 내의 벌크제제성분 또는 활성성분(보존제를 포함)의 주요 구성성분의 정량에 대한 분석적 절차
- **Category II**
최종 제약품 내의 벌크제제성분 또는 활성성분(보존제를 포함)의 주요 구성성분의 정량에 대한 분석적 절차. 이러한 절차는 정량적 분석(quantitative assays) 및 정량적 한계 시험을 포함한다.
- **Category III**
용해(dissolution), 약물방출(drug release) 등의 성능 특성을 결정하기 위한 분석적 절차
- **Category IV** 검증 테스트

Table 3은 테스트할 분석물들을 보여준다.

샘플 채취 방법 선택 Choosing a Sampling Method

세척제의 잔류물은 세척 후에 기기표면에 남을 수 있다. 샘플 채취 방법은 이 샘플들을 목표로 수립되어야 한다. 사용가능한 방법은 다음을 포함한다:

- 린스액 샘플링 또는 솔벤트 추출
- 표면 스왑

행균물 채취 방법 Rinse water sampling

행균물 채취방법은 평형화된 최종 행균물에서 샘플을 채취하거나 장비의 모든 표면에 걸쳐 재순환된 솔벤트를 채취한다. 행균물 추출을 수행할 경우에는 완전용출(exhaustive extraction)을 위해서는 얼마나 많은 물 또는 솔벤트와 얼마나 많은 시간이 필요한지에 관한 결정을 하기 위한 연구를 통해서 성공적인 행균이 반드시 필요하다. 행균물 샘플은 스왑(swabbing)과 같은 직접적인 측정 방법과 동등해야 한다.

스왑 또는 와이프 샘플링 Swab or wipe sampling

WFI(water for injection)와 같은 고순수의 물에 적신 Swab 또는 Wipe를 이용하는 TOC의 경우에는 정의된 구역을 체계적인 멀티패스(multi-pass)기술을 이용해서 지정된 부분을 닦는데, 이때 항상 재오염을 방지하기 위해 깨끗한 곳에서 더러운 곳을 향해 밀어내는 방법을 사용해야 한다.

그 다음 스왑 면봉의 머리 부분을 잘라내어 사전에 세척해둔 TOC 바이알(TOC vial)에 넣는다. TOC 분석에는 매우 깨끗한 백그라운드가 낮은(low background) 스왑 또는 Wipes, 샘플 바이알 등을 사용해야 한다.

회수율 연구 수행 Constructing Recovery Studies

회수율 연구는 대표할 만한 수준으로 스파이크(spike)한 표면에서 검체를 채취하는 방법과 검출하는 방법을 정하는 것이다. 일반적으로 스파이크는 허용 기준의 50%, 100% 및 150%로 설정한다. 이 분석을 수행하여 문서화된 회수율(percent recovery)을 얻을 수 있으며, 이를 통해 직선성(linearity)을 수립할 수 있게 된다. 그리고 분석을 통해 검출 및 정량한계(LOD, LOQ)를 결정하는데 도움을 받게 된다. 이상적으로 볼 때, 예측된 수치와 한도는 정량한계의 배수가 되어야 한다. 회수율%는 검출된 총량을 허용기준으로 발견된 표면잔류물 추정량과 연관시키는데 사용한다. 예를 들어, 스파이크(spike)하여 표면에서 100 µg의 잔류물이 스파이크 되었고, 이를 스왑해서(swabbing) 또는 추출(extracting)하여 분석한 결과 90 µg이 회수되었다면 90%가 회수된 것이다. 세척 밸리데이션에서 모든 결과는 이 회수계수(recovery factor)를 적용하여 조정해야 할 것이다. 이 예에서는 스왑한 면적당 90 µg라는 결과는 90% 회수율로 조정하여 실제로는 스왑한 면적당 100 µg이라고 해석해야 할 것이다. 만약 이 면적이 기기 전체라면, 검출용액 내의 90 µg의 검출량은 다음의 공식에 따라 기기 당 100 µg이라고 해석될 수 있다.

$$\frac{\text{검출된 잔류물의 양}}{\text{회수율\%}} = \frac{\text{검체채취된 면적(또는 장비)}}{\text{조정된 검출잔류물 양}}$$

$$\frac{\text{Residue Detected}}{\% \text{ Recovery}} = \frac{\text{Per sampled area (or device)}}{\text{Adjusted Detected Residue}}$$

위에서 예를 들을 것을 공식에 따라 적용하면, 다음과 같다.

$$\frac{\text{검출잔류물 } 90\mu\text{g}}{100\mu\text{g}} = \frac{\text{기기(device) } 90\% \text{(회수율\%)}}{100\mu\text{g}}$$

$$\frac{90\mu\text{g Detected}}{100\mu\text{g}} = \frac{\text{Device } 90\% \text{ Recovery}}{\text{Device Detected Residue}}$$

잔류물 허용기준치 설정 Setting Residue Acceptance Criteria

완성된 제품의 적합성 및 기능이 잔류물 허용기준치는 반드시 어떤 잔류물이든 그 잔류물이 생체적합성, 독성 및 제품기능성의 측면에서 완성된 의도기기의 형태, 착용, 기능 등에 잠재적인 영향을 미치지 여부에 따라 설정되어만 한다. 일반적으로 잔류물은 공정에서 사용한 액체류, 광택용 컴파운드, 금형 이형제, 미생물부하(bioburden), 엔도톡신, 세척제, 그리고 분해산물 혹은 상호반응 생성물 등이다. 허용기준은 생체적합성, 유독성, 또는 완제품의 기능 등에 잔류물이 미치는 영향에 기초해서 설정한다

When conducting a rinse extraction, to demonstrate exhaustive extraction, successive rinses must be studied to determine how much water or solvent is needed and for how long.



For a new device, where no history is available, a study can be performed by cleaning and measuring the cleanliness of a series of predetermined and justified worst-case devices spiked with different residue amounts on the surface.

기존의 성공적인 공정에서 잔류물에 관한 적용가능한 기록 데이터가 있는 경우, 허용한도설정에 사용할 수 있다. 허용할 수 있는 수준의 성능을 보여주는 히스토리가 기록된 기존의 기기에서, 이 잔류물의 평균수준에 3의 표준편차를 더해 다른 잔류물에 적용할 수도 있다.

과거의 이력에 관한 사용가능한 기록 없는 새로운 기기에서는 세척을 하고 표면에서 서로 다른 잔류물 양이 스파이크된 사전에 결정되고 정의된 최악조건의 기기를 대상으로 그 청결도를 측정함으로써 가능하다. 최악조건의 청결도에 관한 이 결과의 허용성은 생체적합성 연구, 독성 계산 또는 의료적 데이터를 이용하여 수립한다. 세척된 기기의 기능성은 의료적 데이터를 통해서 입증할 수 있다. 만약 기기 성능이 허용가능한 수준이고, 독성허용기준을 초과하지 않았다면 (데이터가 독성-기반 기준으로 설정이 가능하다는 전제하에서), 이는 잔류물에 대한 허용기준치가 될 수 있다. 만약 독성 데이터를 이용가능한 경우라면, 세척된 장비의 생체적합성과 기능적 성능 데이터 그 자체에 이용할 수 있다.

이 유형의 접근법은 종종 다른 독성은 없는 공정오일 및 입자에 대해서 사용하거나 또는 생체적합성 데이터가 있는 경우에 사용한다.

세척성분과 공정오일에 대해서는, 전신적인 독성 기반 한도 (systemic toxicity based limits) 또는 직접 생체적합성-기반 안전계수 (direct biocompatibility based safety factors)는

알려진 경구독성 데이터(oral toxicity data)를 적용한 안전계수를 사용하여 측정하거나 또는 이미 알고 있는 생체적합성 데이터를 직접 사용하는 방법으로 도출할 수 있다.

세척제에 대한 절적인 전신적 독성기반한도 데이터가 없는 경우에는, LD50(기기에 따른 노출 경로로 50%의 치사량)과 환산계수(conversion factor)를 이용하여 일일허용섭취량(ADI, acceptable daily intake)을 다음의 공식으로 계산할 수 있다:

$$\text{일일 투여 허용량} = \text{LD50 (mg/kg)} \times \text{체중 (kg)}/\text{환산계수}$$

$$\text{Acceptable Daily Intake} = \text{LD50 (mg/kg)} \times \text{body weight (kg)} / \text{conversion factor}$$

예를 들어, 어떤 세척제의 경구독성 LD50이 500 mg/kg 보다 큰 경우를 보자. 허용기준은 기기가 환자에 대해 노출되는 기간을 일주일 미만으로 하여 설정한다. 안전계수(safety factor)는 10,000이 적당하고, 결과에 따른 한도가 과민증과 같은 급성 생체적합성을 초과하면 안 된다. 체중 70 kg의 성인에 대한 계산식은 다음과 같다:

TABLE 4: 알코낙스 세척제의 농도별 노출시 독성허용기준치 및 생체적합성 ACCEPTABLE TOXICITY AND BIOCOMPATIBILITY EXPOSURE CONCENTRATIONS FOR ALCONOX, INC. DETERGENTS

세척제 허용 노출 농도 Detergent Acceptable Exposure Concentration	생체적합성 계수 Biocompatibility Factor	결과 Results
리퀴낙스 LIQUINOX	경구독성 Oral Toxicity	LD50 appears >5000 mg/kg
10.0 g/L LIQUINOX	Dermal irritation (피부자극성)	피부자극성 없음
0.1 mg/mL LIQUINOX	Dermal sensitization (피부민감성)	피부민감성 없음
0.1 mg/mL LIQUINOX	Intracutaneous injection (피하주사독성)	반응의 차이 없음
0.1 mg/mL LIQUINOX	Systematic injection (전신주사독성)	투입부위가 통제범위임
0.1 mg/mL LIQUINOX	Cytotoxicity (세포독성)	요건에 적합함
시트라젯 CITRAJET	경구독성 Oral Toxicity	LD50 appears >5000 mg/kg
0.1 mg/mL CITRAJET	Intracutaneous injection (피하주사독성)	투입부위가 통제범위보다 더 자극됨
0.1 mg/mL CITRAJET	Cytotoxicity (세포독성)	요건에 적합함
시트라낙스 CITRANOX	경구독성 Oral Toxicity	LD50 appears >5000 mg/kg
10.0 g/L CITRANOX	Dermal irritation (피부자극성)	피부자극성 없음
0.1 mg/mL CITRANOX	Dermal sensitization (피부민감성)	피부민감성 없음
0.1 mg/mL CITRANOX	Intracutaneous injection (피하주사독성)	투입부위가 통제범위보다 더 자극됨
0.1 mg/mL CITRANOX	Systematic injection (전신주사독성)	투입부위가 통제범위임
0.1 mg/mL CITRANOX	Cytotoxicity (세포독성)	요건에 적합함



When working with more toxic residues on implantable devices and others with greater exposure risk, conversion safety factors will be higher and the resulting acceptance limits therefore lower.

일일허용량/기구
 $= 500 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg}/10,000$
 $= 3.5 \text{ mg/기구}$

ADI/Device
 $= 500 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg}/10,000$
 $= 3.5 \text{ mg/device}$

기기의 표면적을 고려하여, 기기의 사이즈의 따라서 기기의 평방센티미터 당 잔류물 허용기준을 설정한다. 만일 기구가 100 평방센티미터의 표면을 가지고 있다면, 그 기구에 대한 표면잔류물한도는 1 평방센티미터당 35 microgram (3.5 mg/device ÷ 100 cm²)이 되어야 한다. 물론 공정에서 눈으로 보아 청결해야 한다는 (visually clean) 요구가 더 엄격한 것이 될 수 있다. 이 예에서 우리는 거의 독성이 없는 세척제를 사용하여 의료기구와 상당히 짧은 시간 접촉하는 작업을 시행하므로 결과적으로 안전성을 기반으로 하는 한도는 상당히 높게 된다.

이식용 기구와 같이 보다 노출위험이 크고, 더 독성이 있는 잔류물이 더 많은 기구로 작업할 때는 환산계수는 더 커지며, 허용한도는 낮아질 것이다. 그런 경우 육안으로 보는 청정수준은 충분히 엄격하지는 않을 것이다.

다른 전신적인 독성 데이터를 얻을 수 없는 경우에 경구독성 데이터로부터 허용기준치를 계산할 때 사용하는 환산안전계수는 기구의 종류 및 노출지속 시간에 따라 100에서 100,000까지 다양하다. 위험도가 높은 기구일수록 환산계수는 더 높아진다. 다음 문헌들에서 환산계수에 관한 더 심도 있는 논의를 찾을 수 있다.

단기 독성 데이터로부터 나타나는 만성 독성 경구 투여 무-영향 수준 지표를 평가하는 환산계수
 Kramer, H. J., W.A. van den Ham, W. Slob, and M. N. Pieters. "Conversion Factors Estimating Indicative Chronic No-Observed-Adverse-Effect Levels from Short Term Toxicity Data." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 23 (1996): 249-255.

제약 및 의료기구 오염에 대한 건강 기반 잔류물 기준 설정
 Connie, D.L., B.D. Naumann, and L. H. Hecker. "Setting Health-Based Residue Limits for Contaminants in Pharmaceuticals and Medical Devices." *Quality Assurance: Good Practice, Regulation, and Law* 1 no. 3 (1992): 171-180.

만성 독성 데이터가 부족한 전신적 독극물에 대한 일일 허용섭취량 도출
 Layton, D. B., B. J. Mallon, D. H. Rosenblatt, and M. J. Small. "Deriving Allowable Daily Intakes for Systemic Toxicants Lacking Chronic Toxicity 7 Data." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (1987): 96-112.

물론, 환산계수를 이용하면 필수적으로 위험을 최소화하기 위해서 보수적인 가정을 수립하게 된다. 보수적인 안전환산계수를 사용하면 매우 보수적인 낮은 잔류물 허용기준치 결과를 얻게 될 것이다.

허용기준치는 환산계수를 이용한 독성 측정보다는 직접 생체적합성 전신 독성 데이터를 이용하면 더욱 직접적으로 정당화될 수 있다. Table 4는 알코낙스 세척제들의 생체적합성 전신 독성 데이터를 보여준다.

한 세척제에 관해 테스트된 농도를 사용하면 주어진 한 기구에 대한 적절한 생체적합성에 대한 허용기준치를 설정할 수 있다. 다음의 계산식은 생체적합성-기반의 허용기준을 보여준다.

생체적합성 기반 허용기준치(µg/device)
 $= \text{허용농도}(µ\text{g/mL})$
 $\times \text{추출체액 최저적당량 (mL/cm}^2\text{)}$
 $\times \text{기기의 표면면적(cm}^2\text{)}$

Biocompatibility Based Acceptance Criteria (µg/device) =
 $\text{Acceptable Exposure Concentration } (\mu\text{g/mL}) \times$
 $\text{Lowest Reasonable Volume of Extraction Body Fluid (mL/sq cm)} \times$
 $\text{Surface Area of Device (sq cm)}$

위의 계산식과 같이, 최악조건 생체적합성 허용기준치를 얻기 위해서는, 기기에서 추출되는 체액 잔류물의 가장 적은 수준의 적당한 양을 가정해야 한다. 이는 적은 양의 추출체액은 환자에게 존재하는 잔류물의 최고 농도를 보여주기 때문이다. 피부민감성·피하주사독성·전신독성 및 세포독성에 대한 생체적합성 기준을 설정할 때는, 가장 적은 적당량의 체액을 가정해야만 한다.

예를들어, LIQUINOX 리퀴낙스의 최악조건 잔류물을 결정하기 위해서는, 피부민감성·피하주사독성·전신독성 및 세포독성에 대한 측정된 허용수준을 초과하지 않고 1평방센티미터 당 1방울을 체액 최저적당량으로 가정하거나 또는 (Table 4에 나오는) 0.1 mg/mL LIQUINOX를 초과하지 않는 (1 방울 drop = 0.05 mL이므로) 0.05 mL/cm²의 액을 설정하는 것을 가정할 수 있다. 이것은 100 평방센티미터의 기기는 5 mL의 액(100 cm² × 0.05 mL/cm²)을 가질 수 있으며, 기기에 0.5mg를 넘는 리퀴낙스 용액(0.1 mg/mL × 5 mL)이 남지 않길 원하게 된다는 의미이다. 이를 생체적합성-기반 한계로 바꾸면 0.5 mg LIQUINOX/100 cm² = 5µg LIQUINOX/cm² 또는 500µg LIQUINOX/device 가 된다.

여기서 중요한 점은 개방된 상처 또는 임플란트 기기는 기기와 접촉하는 체액의 양이 상당히 더 많고 그 결과 리퀴낙스의 생체적합성 허용기준치 결과도 더 높아질 것이다.



예를 들어, 보수적으로 추측된 환자에게 전달가능한 LIQUINOX 추출량의 체액량이 0.1 mL/cm²인 경우에는, LIQUINOX 잔류물의 생체적합성 허용기준치는

$$100 \text{ cm}^2/\text{device} \times 0.1 \text{ mL fluid/cm}^2 \times 0.1 \text{ mg LIQUINOX/mL fluid} = 1 \text{ mg LIQUINOX/device}$$

또는
 $10 \mu\text{g LIQUINOX/cm}^2 \text{ of device}$
 $(1 \text{ mg/device} \div 100 \text{ cm}^2/\text{device})$

가 된다.

요약하자면, 의료기기 위에 남아있는 세척성분 잔류물에 대한 허용기준을 설정하는데 사용할 수 있는 방법에는 다음의 3가지 접근법이 있다:

1. 생체적합성·기능성·가능성 있는 엔도톡신 및 평균 요구사항을 통과하는 측정된 청결도 수준의 결과를 내는 세척 시험 (그리고 추가로 적용가능하다면 평균까지)
2. 적절한 안전 환산 계수를 사용한 전신 독성 측정
3. 세척제의 정확한 생체적합성 데이터

TOC를 이용한 잔류물허용기준 측정 Using Total Organic Carbon to Measure Residue Acceptance Criteria

TOC(Total organic carbon, 총유기탄소)는 일반적으로 잔류물 수준이 허용기준치에 적합한지 여부를 확인할 때 사용한다. 세척제의 TOC 정보를 안다면 세척성분의 이론적 표면 농도를 계산할 수 있다. 만약 세척제 잔류물로부터 기인한 모든 검출 TOC가 있는 최악조건을 가정했다면, TOC 를 통해 나타나는 것을 통해 세척제 잔류물의 양을 계산할 수 있다.

먼저 고순도의 유기물이 없는 물을 사용하여 기기로부터 추출한 잔류물을 이용하여 TOC 측정을 한다. 그 다음, 측정결과를 사용하여 청결도를 계산하고, 이와 동시에 공정오일과 세척성분 잔류물을 검출한다. Table 5는 알코낙스 세척제의 TOC 정보를 보여준다.

다음의 계산식을 활용하여 어떤 장비의 표면에 얼마나 많은 세척제 잔류물이 있는지 계산할 수 있으며, 이는 Table 5에 기재된 TOC 정보를 이용한다.

$$\text{세척제잔류물}(\mu\text{g/device}) = \text{TOC 측정값}(\mu\text{g TOC/mL}) \times \text{기기 추출량}(\text{mL}) \div \text{세척제 TOC 양}(\% \text{ TOC w/w})$$

$$\text{Cleaner Residue}(\mu\text{g/device}) = \frac{\text{TOC Reading}(\mu\text{g TOC/mL}) \times \text{Device Extraction Volume}(\text{mL})}{\text{Cleaner TOC Content}(\% \text{ TOC w/w})}$$

예를 들어, 기기를 통해 20 mL의 고순도물에서 완전히 추출된 TOC 값이 1 μg/mL 라면, 95 μg LIQUINOX/device (1 μg/mL x 20 mL ÷ 0.21)의 잔류물이 있다는 것을 나타내는 것이다. 이상의 두가지 생체적합성 허용기준치 예제를 사용하여, 이 TOC 측정값을 허용가능한데, 이는 최악의 조건에서도 LIQUINOX의 허용기준치는 500 μg /device이기 때문이다.

물론 어떤 TOC의 경우에는 다른 소스로부터 나타나는 경우가 있기 때문에, LIQUINOX의 실제량은 95 μg/device 보다 충분히 낮은 양일 것이다. 그러나 검출에 사용한 방법이 비-특이적 분석적 방법이기 때문에, 허용기준치에 맞거나 또는 아니든지간에, 이는 검출된 모든 TOC가 LIQUINOX로부터 나왔다고 가정한다.

TABLE 5: 알코낙스 세척제의 TOC정보
TOTAL ORGANIC CARBON (TOC) CONTENT OF ALCONOX, INC. CLEANERS

Cleaner	TOC (%)	TOC	Unit
ALCONOX	11%	TOC	w/w
LIQUINOX	21%	TOC	w/w
TERGAZYME	11%	TOC	w/w
ALCOJET	1.5%	TOC	w/w
ALCOTABS	20%	TOC	w/w
CITRANOX	17%	TOC	w/w
CITRAJET	14%	TOC	w/w
TERGAJET	10.5%	TOC	w/w
SOLUJET	6%	TOC	w/w
DETONOX	14%	TOC	w/w
KEYLAJET	5.8%	TOC	(w/w)

일반적으로, TOC는 오일과 같이 탄소를 함유한 성분을 검출하는데에 사용한다.

만약 어떤 다른 잔류물이 세척제보다 더 낮은 TOC 허용기준치를 가지고 있다면, 이 경우에는 반드시 이들 다른 허용치 중에서 가장 낮은 기준을 사용해야 한다. 일단 가장 낮은 허용치로 충족할 경우에는, 모든 탄소가 그 다른 잔류물로부터 기인된 것이라고 가정한다면, 세척제 허용기준치에도 충족할 것이다.

예를들어, LIQUINOX와 다른 오일 간의 TOC 기준을 비교하자면:

허용기준치 Acceptance limits

- LIQUINOX: 500 μg/device
- Other oil: 600 μg/device

TOC 양 TOC content

- LIQUINOX: 21% (w/w)
또는 21 μg TOC/100 μg LIQUINOX
- Other oil: 15% (w/w)
또는 15 μg TOC/100 μg other oil

You can calculate the theoretical surface concentration of cleaning agent residue if you know the TOC content of the cleaner.



계산된 세척제 잔류물 (TOC Limits) Calculated Cleaner Residues (TOC Limits)

- LIQUINOX: 105 µg TOC/device
(500 µg LIQUINOX/device X 21 µg TOC ÷ 100 µg LIQUINOX)
- Other oil: 90 µg TOC/device
(600 µg other oil/device X 15 µg TOC ÷ 100 µg other oil)

90 µg TOC/device 기준치(600 µg other oil/device와 동등한)를 충족한다면, 500 µg LIQUINOX/device 기준치도 충족한 것이다.

절차서 작성 및 작업자 교육 Writing Procedures and Training Operators

세척 밸리데이션과 더불어, 절차서 작성은 다음의 사항을 포함한다:

- 책임의 배정
- 장비 분해 및 모니터링 절차
- 세척 조건
- 소모성품목 및 장비 목록
- 절차의 범위
- 필수 기록 사항

제조과정에서 필요한 지시사항, 세척된 장비에 대한 세척유효기간, 세척 후 감독, 저장조건 및 다음 사용 전 감독 요구사항 등의 사항에 대해서 라벨을 작성하여 붙여야 한다.

작업자는 반드시 교육받고 절차에 따라 인증받아야 하며, 정기적으로 적절한 재교육을 받아야 한다.

최종 밸리데이션 보고서 Final Validation Report

최종 밸리데이션 보고서에는 세척공정설계(cleaning process design)에 관해 어떻게 다루었는지에 대한 항목이 포함되어야 한다. 표준작업절차서(standard operating procedures, SOPs) 또는 작업지시서(work instruction, WI) 및 그에 관한 평가서 등의 내용을 제시해야 한다. 또한 결과를 도출하기 위한 통계적 정당성을 제공하는 데이터 분석 항목도 포함되어야 한다. 밸리데이션된 공정의 변경을 재밸리데이션하기 위한 정의된 절차가 포함되어야 하며, 이는 특정한 유형의 변경들이 발생할 때 공정에 필요한 승인과 검토에 관한 내용을 상세해야 한다. 언제든 어떤 측면에서의 변경이 발생한다면, 예를 들어 세척에 매우 어려운 문제 또는 상당한 독성을 가진 최악 조건의 문제가 발생한다면, 이를 검토(review)하기 위해 제약사항(constraint) 및 가정(assumption)을 개발해야 한다. 이것은 밸리데이션 자체의 한 부분일 수도 있고 또는 설계이력(design history) 문건의 한 부분이 될 수도 있다. 추가적으로, 긴급변경(emergency changes)에 관한 준비사항도 수립되어야 한다.

밸리데이션 보고서의 최종 항목에는 어떤 표준 방법, 논문 기사, 또는 정부문서 등이 사용되었는지에 관한 레퍼런스를 제공해야 한다.

재밸리데이션은 중요한 변경이 발생하는 할 때마다 반드시 해야 한다. 재밸리데이션의 수준은 밸리데이션 종합 계획서(Validation Master Plan, VMP)에서 다루고 있어야 한다. 이는 일반적으로 세척제가 변경 되었을 때도 요구된다. 연간제품검토(Annual Product Review, APR) 중에 밸리데이션된 절차에 대한 검토도 있어야 한다. 그러한 검토를 이전의 검토 이래 일어난 모든 사소한 변경이 사전에 예상했던 추정치를 초과하는 중대한 변화로 이어졌는가 그리고 또 재밸리데이션이 필요한가를 결정하는 기회로 삼는다. 새로운 세척공정을 단계적으로 적용하는 동안, 과거의 세척공정을 계속하는 것이 적절할 수도 있다. 새로운 공정이 이전의 공정과 동일하게 밸리데이션된 결과를 가져오는지 입증하기 위해 새 공정을 모니터링해야 한다.

세척제 공급자의 밸리데이션 지원 Cleaning Supplier Validation Support

세척 밸리데이션이 요구되는 cGMP생산에 적합한 수성세척제를 선정하기 위해서는, 세척제의 효능과 밸리데이션 업무를 지원하는 세척제 제조업체의 능력을 모두 고려해야 한다.

세척제 제조업체로부터 구해야 할 것은 다음과 같다:

- 세척제의 생산 로트 추적가능성
- 세척제에 대한 시험성적서(COA)
- 일관성 있는 생산
- 비밀준수를 유지하는 조건에서 성분 명세
- 감사 및 품질 질의서에 대한 협조
- 성분 독성 데이터
- 분해 및 상호반응을 결정하기 위한 성분의 반응성 정보
- 세척제 저장 기간 정보
- 잔류물 검출방법에 관한 정보
- 허용한도 정보 및 회수율 정보
- 잔류물 검출방법에 대한 밸리데이션 정보
- 세척지침서 작성에 대한 협력

적용 사례 이력: 의료 기기 제조에 사용된 수성 중요 세척의 밸리데이션 Application Case History: Validation of Aqueous Critical Cleaning Used for Medical Devices Manufacturing

알코낙스 사는 많은 제조사들의 중요 세척 밸리데이션 공정에 관한 컨설팅을 수행하고 있다. 임플란트 의료기기 분야의 선도적 기업의 사례에서는 특별한 기술적 지원을 요구한 바가 있다.



이 기업은 환자들에게 백만 개가 넘는 임플란트 기기를 적용하였다. QA팀은 공정에서 사용하는 세척을 밸리데이션하기 위해서 세척제 검출에 사용하는 분석적 방법을 찾고자 하였다.

알코낙스 사의 기술지원팀은 3가지 서로 다른 분석적 방법을 추천하고, 이와 함께 각각의 방법의 장단점을 알리는 적합한 지원문서를 제공하였다. 알코낙스 사의 정보를 사용하여, 제조사는 생산 공정에 가장 구체적으로 적용할 수 있는 방법을 선정하였고, 그 결과 가장 빠르게 밸리데이션할 수 있게 되었다.

밸리데이션 및 전문가의 지원
Alconox, Inc. Provides Validation Support and Expertise for Every Product

알코낙스 사는 정확한 수준의 품질관리와 기술 서비스를 요구하는 기업들에게 세척제를 공급하는

회사이기 때문에, 각각의 제품들은 로트 번호마다 검사하고, 이에 따른 시험성적서(COA)를 통해서 제품관리 및 규제요구사항을 충족하고 있다는 보장을 하고 있다.

규제를 준수하는 세척 밸리데이션 지원 모든 세척제 및 세척제 성분에 대한 로트번호 추적이 가능하고, 세척제 독성 및 반응성/분해성에 관한 정보, 보존기한 검사, 잔류물 채취, 검출 방법 및 세척절차 문서와 등을 포함하는 세척 밸리데이션이 규제에 적합하도록 지원한다.

중요 세척(critical cleaning) 분야의 선도적 기업으로서 알코낙스 사는 의료 기기 제조사들에게 가치있는 컨설팅과 정보를 제공할 수 있다. 또한 수많은 산업 분야에서 세척 밸리데이션 방법과 절차를 수립하고자 하는 판매사, 공급사 및 고객들을 지원하고 있다.



밸리데이션 지원 및 새로운 세척 도전 과제를 알코낙스에서 해결하세요

알코낙스 사는 70년이 넘는 시간 동안 제약 생산에 필요한 수성 세척제를 개발해 오고 있습니다. 고객의 새로운 중요 세척 도전 과제를 해결하겠습니다. 전문가의 밸리데이션 지원 또는 실험실 밸리데이션 서비스가 필요하다면 알코낙스에 연락해 주세요.

알코낙스 미국 본사 기술지원 서비스 : cleaning@alconox.com
알코낙스 코리아 삼보교역상사 기술지원 서비스 : young@samboi.kr



중요 세척에 관한 자세한 정보를 제공합니다

미국 알코낙스 본사에서 제공하는 세척 담당자의 필독서인 “The Aqueous Cleaning Handbook : Critical Cleaning Guide”는 한국어로 번역되어 “수성세척 핸드북”으로 수많은 한국의 담당자들의 필독서로 자리매김하였습니다. 또한 다양한 밸리데이션 지원 문서를 한글로 제공하고 있습니다.

알코낙스 코리아 한국기술지원 서비스 : 02-2275-1115

Experience ALCONOX!

알코낙스 한국 기술지원팀의 서비스를 체험해 보세요. 알코낙스와 함께 35년을 협력한 삼보교역상사는 전세계 알코낙스 지점 중 가장 뛰어난 서비스를 하는 최고의 파트너로 인정받고 있습니다. 알코낙스의 모든 서비스를 가장 편하고 정확하게 한국에 제공합니다. 연락주시면 고객의 현장으로 기술지원팀이 달려가겠습니다.

삼보교역상사 | 알코낙스 코리아

서울 중구 마른내로 155
금호트윈 오피스텔 2동 602호
전화 02-2275-1115
팩스 02-2278-1143
young@samboi.kr

홈페이지 : samboi.kr
네이버블로그 : blog.naver.com/alconoxkorea