



수성 중요 세척 : 지원문서
AQUEOUS CRITICAL CLEANING: A WHITE PAPER

세척 밸리데이션 지원 문서

Cleaning Validation References

Contents

제약 세척 밸리데이션

Pharmaceutical Cleaning Validation	2
 잔류물 확인 Identifying Residues	2
잔류물 검출 방법 선정 Selecting a Residue Detection Method	2
샘플 채취 방법 선정 Selecting a Sampling Method	2
잔류물 허용기준치 설정 Setting Residue Limit Acceptance Criteria	3
각 세척제 검출방법 Directory of Methods for Each Detergent	4
방법 밸리데이션 및 회수율 연구 수행	5
Validating Methods and Implementing Recovery Studies	
절차서 작성 및 교육 Writing Procedures and Training	5

밸리데이션 공정을 간소화하려면 공용 또는 전용(專用)의 기계를 구분하여 모든 기계에 대하여 매트릭스를 구축하는 것이 좋다. 기계를 세척하고 완벽함 밸리데이션을 실시하려면 “최악조건(Worst Case)” 또는 가장 세척하기 어려운 경우를 찾아서 문서화한다. 이렇게 함으로써 더 쉽게 세척할 수 있는 방법을 찾을 수 있다. 마찬가지로 잔류물에 대해서도 매트릭스(matrix)를 구축할 수 있다. 우선 세척하게 되는 잔류물을 특정 세척 조건별로 등급화하여 분류한다. 그 다음 어느 것이 가장 세척하기 어려운지를 결정한다. 일단 최악조건 잔류물 또는 잔류물 등급이 확인되면 세척공정 매트릭스를 구축할 수 있다. 이렇게 함으로써 절차의 수를 제한하고, 절차 표준화에 도움을 주면서 작업수행과 교육효율을 향상시킨다. 최악조건 시나리오를 밸리데이션하고, 자신의 선택이 타당하다는 것을 증명하는 것이 중요하다. 최악조건은 대개 다음의 몇 가지 요소를 근거로 삼는다.

- ① 세척제에 대한 제품의 용해도,
- ② 세척되는 제품 또는 분해물의 독성,
- ③ 투여량(dose) 및 정상적인 치료용량 (작은 것이 밸리데이션에는 더 중요할 수도 있다),
- ④ 세척하기 가장 어려운 장비/잔류물, 그리고
- ⑤ 다음에 세척할 배치(batch)와의 최악의 상호작용.



알코낙스 세척제에 대한 제약 세척 밸리데이션 방법 지원문서

Pharmaceutical Cleaning Validation Method References for Alconox, Inc. Detergents

세척 밸리데이션은 필수적 요소이며, 제약 생산에 있어서 많은 시간을 소요하는 부분이다. 밸리데이션 공정은 세척제 공급사의 도움을 받는 경우 시간을 단축할 수 있으며 비용을 절감할 수 있다. 궁극적으로 제약품을 시장에 빠르게 공급하고 단가를 낮출 수 있게 된다. 이 문서는 세척 밸리데이션에 관한 기본적인 개요를 담고 있으며, 세척 밸리데이션 공정을 최적화하기 위해 중요 세척제의 공급사로부터 받을 수 있는 지원서비스에 관해서 설명한다.

세척 밸리데이션은 제약생산 또는 의료기기 표면에서 허용 가능한 잔류물을 테스트하는 것을 포함하고 있다. 밸리데이션에는 다음의 사항이 포함된다:

- 잔류물 확인
- 잔류물 검출 방법 선정
- 샘플 채취 방법 선정
- 잔류물허용기준 설정
- 방법 밸리데이션 및 회수율 연구
- 절차서 작성 및 작업자 교육

이 세척절차는 허용잔류물을 문서화하기 위해 세 번 또는 그 이상 실행하고, 밸리데이션된 상태를 유지하기 위해 합리적인 모니터링 프로그램을 수립할 수 있다.

이 절차는 허용잔류물을 3번 또는 그 이상 세척하고 문서화되며, 그 이후 합리적인 모니터링 프로그램을 통해 밸리데이션 상태를 유지할 수 있다. 세척절차 또는 세척제를 포함한 어떤 부분을 변경하는 경우, 다시 한번 밸리데이션 해야 한다. 이를 위해서 먼저 새로운 방식으로 세척하고 데이터를 수집한 다음에, 기계를 사용하기 전에 과거의 방식으로 다시 세척한다. 새로운 절차가 완전히 밸리데이션될 때까지 이 단계들을 따른다.

(1) 잔류물 확인 Identifying Residue

제약 생산에서 잔류물확인이란 세척공정의 결과로 부품이나 표면에 남게 될 가능성이 있는 잔류물을 확인하여

기록하는 것을 말한다. 여기에는 다음 사항이 포함된다. ①세척제 the cleaner, ②기본 성분 primary ingredient, ③첨가제 excipients, ④분해 생성물 decomposition products, 그리고 ⑤방부제 preservatives 등이다.

(2) 잔류물 검출 방법의 선정 Selecting a residue detection method

세척제 잔류물 검출방법으로는 특이적인(specific) 방법과 비특이적인(non-specific) 방법이 있다. 특정 세척제에 대한 특이적인 시험방법으로는 다음과 같은 것이 있다. ① HPLC, ② ion selective electrodes, ③ flame photometry, ④ derivative UV spectroscopy, ⑤ enzymatic detection, ⑥ titration 등이다. 여러 가지 혼합물을 시험하는 비특이적인 방법으로는 다음과 같은 것이 있다. 즉, ① 총유기탄소(TOC), ②pH, 그리고 ③ 전도율(conductivity) 등이다. FDA는 특이적인 방법을 선호하지만, 논리적인 근거를 가지고 이용한다면 비특이적인 방법도 인정한다. 불합격 또는 조치수준에 대해 조사할 때는 특이적인 방법을 선호한다. 이 문서의 후반부에 각 세척제 브랜드 별 검출방법에 대해서 설명한다.

(3) 검체 채취 방법의 선정 Selecting a sampling method

세척제 검체 채취 방법에는 ① 행굼액 채취 (rinse water sampling), ② 표면스왑 swabbing surfaces, ③ 절취시편샘플 coupon sampling 그리고 ④ 플라시보 샘플링 (placebo sampling) 등이 있다.



행균액 채취방법은 모든 표면을 거쳐 재순환하여 평형화된 마지막 행균액에서 샘플을 채취한다. 린스 샘플은 스왑방법(swabbing)과 같은 직접적인 측정기술과 상관관계가 있어야 한다. 스왑법에서는 고순도의 물(WFI)에 적신 스왑(swab) 또는 수건을 사용하는데, 시스템적인 멀티패스 (multi-pass) 기술을 이용해서 지정된 부분을 닦는데, 이때 항상 재오염을 방지하기 위해 깨끗한 곳에서 더러운 곳을 향해 밀어내는 방법을 사용해야 한다. 전형적인 스왑 방법은 면봉으로 수직으로 나란히 10번을 문지른 뒤, 다시 수평으로 10번을 문지른다. 그 다음 면봉 반대쪽으로 대각선 방향으로 10번 밀어 준다. 그 다음 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. 텍스와이프 (Texwipe) 대형 Alpha Swab 714K 또는 761K를 사용하면 좋다. 이 제품들은 깨끗한 샘플용기와 함께 키트에 담아 판매되고 있다. HPLC 법에서는, Texwipe 716 swab이 잘 맞는다. 자외선시험에서는 UV-visible analyzer를 영(0)수준으로 맞추기 위한 스왑 블랭크(swab blank)에는 Texwipe TX 762를 사용하고 있다. 석영유리섬유여과지(Quartz glass fiber filter papers)도 성공적으로 사용되고 있다. 절취시편 샘플채취(coupon sampling)는 절취시편 또는 분석을 위한 잔류물을 추출하기 위해 고순도 물에 담긴 실제 파이프에서 분리할 수 있는 조각을 사용한다. 플라시보 테스트는 플라시보 제품을 이용하고, 이전의 배치(batch)에서 채취한 잔류물을 분석하여 실시한다.

**(4) 잔류물허용치기준 설정
Setting residue acceptance criteria**

제약 및 의료기구의 잔류물 허용기준 설정에는 남아 있을 가능성이 있는 것(potential residues)이 무엇인지 확인할 필요가 있는데, 여기에는

- 유효성분 Limits for the active drug
- 부형제 Excipients
- 분해산물 Degradation products
- 세척제 성분 Cleaning agents
- 바이오버든 Bioburden
- 엔도톡신 endotoxin 등이 있다.

각 잔류물의 허용수준을 결정하기 위해서는, 그 잔류물이 있는 표면 또는 기계에 접촉하게 되는 다음 생산 제품에 얼마나 영향을 줄 것인가를 고려해야 한다. 잔류물 수준은 다음에 생산되는 제품에 독성을 주거나 오염을 일으키지 않아 약리적으로 안전하고 안정을 유지할 수 있어야 한다. 육안검사, 화학적 시험, 그리고 미생물시험에 대한 일반적 기준이 설정되어 있다. 세척제의 허용기준치는 대개 일반 화학물질의 허용기준치에 포함된다. 화학물질 허용기준치는 다음 생산품에서의 최대 농도로 표시되는데,

- 다음 생산에서의 최대농도 (µg/mL)
- 표면 면적당 총량 (µg/cm²),
- 스왑 샘플에서의 총량 (µg 또는 µg/mL),
- 연속으로 이월되는 최대량 (mg 또는 g) 또는
- 평형화된 행균액에서의 농도 (µg/mL)

등으로 표현될 수 있다

안전-기반 허용 기준에 따라 계산된 값을 산출되어야 한다. 나아가서 실제 생산 및 측정 경험을 바탕으로 더 낮은 내부적 조치수준(internal action level)과, 더 낮은 공정제어수준(process control level)이 필요할 수도 있다.

허용기준치를 근거로 하는 세척제 안전도는 대개 일일 허용량(Acceptable Daily Intake, ADI), 치사량 50 (LD50)의 감소(1/1000 또는 그 이상) 등의 안전계수(safety factor)로부터 산출하는데, 가급적 투여 경로가 같거나 위험수준이 재현성이 있는 것이 좋다. 만일 산출한 허용기준치가 다음 배치(batch)로 이월되는 양(Carryover)이 10ppm 또는 그 이상이면 안전을 위한 허용기준치는 이월되는 양 10 ppm보다 더 엄격하게 설정할 수 있다.

방금 세척한 기계의 세척제 잔류물의 양을 mg/cm² 또는 mg/mL으로 계산한 안전기반 허용기준치(safety based limit)의 계산법은 다음과 같다.

**안전기반 기준 Safety Based Limit:
Limit (mg/cm² or L) =**

$$ADI \text{ carry-over (mg)}^* \times \text{Smallest next batch (kg)}$$

$$\text{Size of shared equipment (cm}^2 \text{ or L)} \times \text{Biggest daily dose of next batch (kg)}$$

기준치 (mg/cm² or L) =
[일일허용량 이월량*(mg) × 다음배치최소량 (kg)]
÷
[공유기계의 크기(cm² or L) × 다음배치 일일최대투여량(kg)]

***일일허용섭취량 Acceptable Daily Intake:
ADI carry-over (mg) =**

$$LD50 \text{ by administration route (mg/kg)} \times \text{body weight (kg)} \times (1/10,000 \text{ or } 1/1,000)^{\dagger}$$

일일허용량 이월량(mg)
= [투여 경로에 의한 LD50 (mg/kg)
× 체중(kg)
× (1/ 10,000 or 1/1000) +]
+ 변환안전계수(conversion safety factor)

10ppm 이월량 기준치 10 ppm Carryover Limit:

Limit (mg/cm²) =

$$10 \text{ mg residue on just-cleaned surface} \times \text{Next batch size (kg or L)}$$

$$1 \text{ (kg or L) of next product} \times \text{Size shared equipment (cm}^2 \text{ or L)}$$

허용기준치(mg/cm²)
= [방금 세척한 표면의 잔류물 10 mg ×
다음 배치(batch)크기(kg 또는 L)]
÷ [다음 생산물 1 (kg 또는 L) ×
공유 기계 크기 (cm² 또는 L)]

많은 잔류물의 경우에, 육안검출한계(visual detection limit)는 1 ~ 4 µg/cm² 수준으로 밸리데이션될 수 있다는 점에 주목하면 육안에 의한 세척기준이 가장 엄격한 기준이 될 수도 있다.

예를 들어 실험용 쥐에 경구 LD50 5000 mg/kg 인 세척제에 관해 다루어 보자. 세척제를 체중 70 kg인 사람에 대한 안전계수 1000을 사용할 때 일일 허용량 산출은

Whenever a new residue or piece of equipment is used, an evaluation needs to be made if it can be added to an existing group or if it represents a new worst case that will require a new validation.



350mg (5000 mg/kg × 70 kg/1,000)이 된다. 따라서 목표는 다음제품에서의 일일섭취량의 잔류물이 350 mg을 넘지 않게 하는 것이 된다. 그 다음의 배치(batch)가 다음과 같다고 가정하자:
 2000 kg 용량을 가진 믹서에서 다음 생산 제품 중 가장 작은 배치(batch)가 1000 kg이고, 다음 배치(batch)에서 사용하게 되는 믹서와 충전장비와의 공유면적이 100,000 cm²이며, 다음 생산품의 일일 투여량이 0.005 kg라고 가정하자. 이에 따르면 잔류 허용기준치는 700 mg/cm² (350mg × 1000 kg / (100,000 cm² × 0.005 kg))으로 계산된다. 그에 비해서, 다음 배치(batch)에서의 10 ppm은 100 µg/cm² (10 mg × 1000 kg / (1kg × 100,000 cm²) × 1000 µg/mg)의 허용 기준을 제공한다. 이 경우 4 µg/cm²까지 감지할 수 있을 것으로 보인다. 눈으로 볼 때 깨끗한 표면이어야 하므로 작업자가 선택하는 가장 엄격한 허용 기준은 육안에 의한 한도가 되기 때문이다. 이런 예를 통해 볼 때 작업자는 다음에 생산하게 되는 제품의 일일투여량 350 mg 이상의 잔류물은 피하려고 노력 한다는 사실에 주목해야 한다.

정제편치 및 다이 또는 바이알 충전용 바늘과 같이 소형의 최종 충전 장비는 편치 및 바늘이 첫번째 새로운 병 또는 다음 배치의 타블렛으로부터 오염되지 않도록 예방하는 별도의 잔류물 연구가 필요할 수도 있다.

만일 이 예에서 안전기반 허용한도가 100 µg/cm²로 설정되어 있다면, 100 L의 헹굼액을 사용하여 재순환하여 평형에 도달하게 한다면, 최종 헹굼이 끝난 헹굼액의 농도는 100 mg/L (0.1 mg/cm² × 100,000 cm² / 100 L)로 표시할 수 있을 것이다. 50% 회수율이 확보된 25 cm²의 스왑면적에서 채취할 스왑검액 20 mL에서 중량으로 10% TOC를 보이는 잔류물의 검액에서 TOC 허용한도는 6.25 µg/mL 또는 ppm으로 표시할 수 있다. [(25 cm² × 100 µg/cm²) × 50% 회수율 × 10% TOC/20 mL]. 똑같은 안전한도기준을 몇 가지 다른 방식으로도 표시할 수 있다.

제약생산시설 내에서 세척 밸리데이션과 교차오염 기준치를 설정하기 위해 특정 성분에 대한 일일노출 허용한도 (acceptable daily exposure, ADE)를 사용하는

것은 상대적으로 새로운 방법이다. ISPE의 정의에 따르면, 일생동안 매일 노출이 발생한다 하더라도 제약제제 (dose)는 이상반응 효과(Adverse-Effect)를 유발할 개연성이 없는 것으로서, ADE는 모든 경로를 통한 투약으로부터 모든 사람을 보호한다고 정의되어 있다. ADE는 검증된 산업전문 위생사 및 독성전문가가 사용가능한 모든 독성학과 안전정보를 이용하여 결정해야 한다. 일단 ADE가 수립되면, ADE는 다음의 계산식에서 보여주는 MACO(maximum allowable carryover, 최대허용이월의 기초를 제공하게 된다.

일일 노출허용치 Acceptable Daily Exposure

$$ADE = \frac{NOAEL \times BW}{UFc \times MF \times PK}$$

최대허용이월량 Maximum Allowable Carryover

$$MACO = \frac{ADE_{previous} \times MBS_{next}}{TDD_{next}}$$

약어정리

- ADE** 일일노출 허용량 Acceptable daily exposure (mg/day)
- BW** 평균적 어른의 체중 (예, 70 kg)
Body weight of an average adult (e.g. 70 kg)
- MACO** 최대 허용 이월량;
이전공정에서 다음공정으로 전달되는 허용량(mg)
Maximum allowable carryover
- MBSnext** 다음 생산(들)의 최대 배치 크기 (mg)
Minimum batch size for the next product(s)
- MF** 보정계수
Modifying factor
- NOAEL** 최대무독성량 No observed adverse effect level (mg/kg/day)
- PK** 약동학적 조절치 Pharmacokinetic adjustments



Before:
Coating residue from pharmaceutical tablet presses and packaging equipment can be tough to clean.



After:
Tablet presses and packaging equipment cleaned with CITRANOX meet stringent pharmaceutical cleaning validation standards.

TABLE 2: 알코낙스 세척제 잔류물 검출 방법

Alconox 세척제 브랜드	HPLC를 통한 음이온 계면활성제 검출 Anionic Surfactant by HPLC	HPLC를 통한 EDTA 검출 EDTA by HPLC	Direct UV/Vis	Titration 및 IC를 통한 인산염 검출 Phosphate by Titration and IC	Array를 통한 효소 검출 Enzyme by Assay	TOC를 통한 유기탄소 검출 Organic Carbon by TOC	전도도 Conductivity	HPLC, UV, 또는 Array를 통한 유기산 검출 Organic Acid by HPLC, UV, or Assay	화염 또는 IC를 통한 칼륨 검출 Potassium by flame or IC
ALCONOX	●	●	●	●		●	●		
LIQUINOX	●		●			●	●		
TERGAZYME	●	●	●	●	●	●	●		
ALCOJET		●		●		●	●		
ALCOTABS	●		●			●	●		
DETOJET				●			●	●	●
DETERGENT 8						●			
CITRANOX	●		●			●	●	●	
LUMINOX						●		●	
CITRAJET						●		●	
SOLUJET						●	●	●	
TERGAJET		●				●	●	●	
DETONOX	●	●	●	●		●	●		●
KEYLAJET		●		●		●	●		



TDDnext 다음 생산의 표준 일일 치료용량
Standard therapeutic daily dose for the next
product (mg/day)

UFc 조합 불확실성 계수 Composite uncertainty factor;
개인간 변산도 (inter-individual variability),
종간 차이 (interspecies differences), 아만성-
만성 외삽 (subchronic-to-chronic extrapolation),
LOEL-to-NOEL 외삽 (LOEL-to-NOEL
extrapolation), 데이터베이스 완성도 (database
completeness) 등에 영향을 주는 계수들의 조합

(5) 방법 밸리데이션 및 회수율 연구 The methods validation and recovery study

방법 밸리데이션과 회수율 연구는 대표할 만한 수준으로 스파이크 (spike) 한 표면에서 검체를 채취하는 방법과 검출하는 방법을 정하는 것이다. 일반적으로 스파이크는 허용 기준의 50%, 100% 및 150% 그리고 예상되는 실제수준보다 낮게 설정된다. 이렇게 하여 분석에서 보여준 회수율%의 직선성을 보여주게 된다. 이는 검출 및 정량한계를 결정하는데도 도움이 된다. 이상적으로 볼 때, 예측된 수치와 한도는 정량한계의 배수가 되어야 한다. 회수율% (% recovery)는 검출된 총량을 허용기준으로 발견된 표면잔류물 추정량과 연관시키는데 사용한다. 이 업무를 수행 중일 때가 분석할 샘플을 얻기 위해 와이프 또는 린스 샘플을 보관하는 조건과 시간 제한을 고민하기 좋은 시간이다. 만약 어떤 세척제의 성분의 용해성 또는 행균성이 건조공정 이후에 의심이 들 경우에는, 개별 세척제의 성분들의 완전한 행균을 보여주는 행균성 분석 (Rinseability profiles)이 필요하다. 어떤 경우에는, 바이오버든/엔도톡신 (bioburden/endotoxin)의 수준을 검증해야 하는 경우도 있다. 바이오버든/엔도톡신 평가가 더 긴 시간동안 이루어진다 하더라도 세척 밸리데이션이 종료될 수 있도록 하기 위해서, 이 공정은 세척공정과 독립적으로 이루어지는 것이 좋다.

(6) 절차서 작성 및 작업자 교육 The written procedure and training of operators

절차서 작성 및 작업자 교육은 의료기구와 제약 산업 모두에서 세척 밸리데이션의 필수 요소이다. 지침서에는 다음 사항이 기술되어 있어야 한다.

- ① 책임 할당 ② 방호복 요건 ③기계 해체 ④ 모니터링 절차 ⑤ 문서 요건 ⑥ 공정 중에 있거나 세척된 기계에 대한 라벨 첨부 지침 (이 라벨에는 세척유효일자, 세척 후 검사 절차, 저장 조건 및 다음 사용 전의 검사요건 등이 포함 된다.) 작업자는 절차서에 따라 훈련을 받고 인증을 받아야 한다. 다음은 각각의 알코낙스 세척제에 대한 세척제 잔류물 검출 방법이다.

A. 음이온 계면활성제 분석 방법 Anionic surfactant analysis methods

분석 가능한 세척제: ALCONOX®, LIQUINOX®, TERGAZYME®, ALCOTABS®, CITRANOX
음이온 계면활성제는 위의 세척제마다 대략 20% (by weight)의 수치를 나타낸다. SOLUJET®의 경우에는 1%~5%의 계면활성제 성분이 있음을 HPLC를 통해서 분석 가능하다. 하지만 이 방법들은 각기 개발의 필요성이 있다. 다음의 자료를 참고바라다.

1. Chemetrics Inc. 음이온계면활성제 분석을 위한 water testing kit 취급 민감도 1/4 ppm. 연락처 1-800-356-3072 또는 +540-788-9026.
2. LaMotte Chemical 음이온계면활성제 분석을 위한 water testing kit 취급. 민감도 1 ppm. 연락처 1-800-344-3100 또는 +410-778-3100.
3. Hach Company 음이온계면활성제 분석을 위한 water testing kit 취급 민감도 1 ppm. 연락처 1-800-227-4224 또는 303-669-3050.
4. A gradient HPLC method in "Journal of Chromatography," 302, (1984) 65-78 by Bear, Lawley and Riddle, Separation of Sulfonate and Carboxylate mixtures by ion exchange HPLC. (ion exchange HPLC를 통한 설포산염과 카르복실산염 혼합물 분리)
5. Xiaodong Liu, Mark Tracy, and Christopher Pohl, New Developments in Surfactant Analysis by HPLC Dionex Corp Sunnyvale, CA 2009. (HPLC를 이용한 계면활성제 분석의 새로운 방법 개발)

B. HPLC를 이용한 EDTA 검출 EDTA by HPLC

분석 가능한 세척제: ALCONOX®, ALCOJET®, TERGAZYME®, TERGAJET®는 약 0.7%에서, **ALCOTABS** 및 **KEYLAJET**은 약 2.5%에서 검출

1. Hamilton Company, The Application Notebook, "EDTA by Anion Exchange," LCGC on dvm360.com, Sept 1, 2009. (음이온 교환을 통한 EDTA. 헤밀턴컴퍼니 어플리데이션 노트북)

C. Direct UV/Visible 검출방법 Direct UV/Visible determination:

1. Direct UV/Visible 검출방법은, 최대흡수파장을 결정하기 위해 세척제에 대한 광범위 스펙트럼 스캔 (Broad-Spectrum Scan)을 행함으로써 이뤄진다. 분석하고자 하는 세척제를 1 ppm, 2 ppm, 4 ppm 그리고 16 ppm의 희석액을 만들어 '표준희석액 표본 (Standard Dilutions)'을 만든다. 그 다음, 잔류물의 유무를 정확히 확인하기 위해서, 행균액 또는 와이프(wipe)에서 얻어진 분석하고자 하는 '알수 없는 샘플 (unknown sample)'에 대한 표준곡선 (standard curve)을 도출하기 위해 최대파장 (maximum wavelength)에서 흡광도를 측정한다. LIQUINOX®의 최대흡수파장 (Maximum Absorbance)은 196~197 nm 이며 2차 최대흡수파장은 225~226 nm 이다. 그리고 TERGAZYME®은 최대흡수 파장이 192~193 nm 이고 보고된 검출한계는 1~2 nm 이다. 나머지 세척제인 ALCONOX®, ALCOTABS®, CITRANOX® 은 196~197 nm 에서 검출할 수 있으며, 2차 최대흡수파장은 225~226 nm 이다.

D. 인산염 검출 방법 Phosphate detection methods

분석 가능한 세척제: ALCONOX®, ALCOJET®, TERGAZYME®, DETOJET®, ALCOTABS®

인산염의 성분은 세척제 용기의 성분표기란에 %P로 표기되어 있다. 정인산염 (ortho-phosphate)과 같은 복잡한 복합인산염 (complex polyphosphates)을 위한 검출법이다. 세척제에 존재하는 polyphosphates는 가수분해가 되는 산으로서, 10%의 5 N sulfuric acid 샘플량을 추가로 넣고 30분간 부드럽게 끓여내는 방법으로 orthophosphate로 가수분해된다.

1. American Waterworks Association vol. 57 p. 917-926, 1965 by Edwards, Molof and Schneeman, Determination of Orthophosphate in Fresh and Saline Waters.
2. Hach Company phosphate analysis methods 및 kits. 연락처 1-800-227-4224 or 303-669-3050.
3. Dionex, Determination of Polyphosphates using Ion Chromatography with Suppressed Conductivity Detection, Application Note 71, (2002).

When the post-drying solubility or rinseability of a particular critical cleaning detergent ingredient is in question, a rinseability profile detailing complete rinsing should be done.



E. TERGAZYME® 세척제를 위한 프로타아제 효소검출 검출 방법

Protease enzyme detection method for TERGAZYME® detergent:

1. "Assay in Enzymatic Processing of Food Proteins: II. Method for Detection of Residual Proteolytic Activity" IB number 195a-GB April 1979 from Novozyme, 연락처 Tel: 919-494-3000 또는 www.novozymes.com.
(식품 단백질의 효소공정에서의 Assay: II. 잔류물의 단백질가수분해 반응 검출 방법)

F. TOC 분석

Total Organic Carbon (TOC) analysis

ALCONOX® (11% w/w), LIQUINOX® (19% w/w), TERGAZYME® (11% w/w), ALCOJET® (1.5% w/w), ALCOTABS® (20% w/w), DETERGENT 8® (38% w/w), LUMINOX® (26% w/w) CITRANOX® (17% w/w), CITRAJET® (14% w/w), TERGAJET® (10.5% w/w), SOLUJET® (4% w/w), KEYLAJET® (2.8% w/w), DETONOX® (13% w/w).

ALCONOX®, TERGAZYME®, ALCOJET®, ALCOTABS® 및 TERGAJET® 세척제에 있는 무기탄소 (inorganic carbon) 를 규명하기 위해서는, 산성 중화 과정 (acid neutralization step) 을 수행하거나 또는 TOC analyzer의 무기 탄소 채널 (inorganic carbon channel) 을 사용해야 한다.

G. 탈이온수를 이용한 헹굼 rinsing with deionized water

탈이온수를 사용하여 헹굼 작업을 하는 경우, ALCONOX®, LIQUINOX®, TERGAZYME®, ALCOJET®, ALCOTABS®, DETOJET®, CITRANOX®, TERGAJET®, KEYLAJET® 및 SOLUJET® 에 들어있는 전도성염 (conductive salts) 의 검출에 전도도 (conductivity) 를 이용해 오고 있는 현장의 사례를 보고 받고 있다. 장비를 이용하여 검출한계 (detection limits) 을 결정하기 위해서는 일정한 희석비의 세척제 표준 희석액을 만들어야 한다. 이러한 기준치들이 과연 적합한지의 여부를 재검토해야 한다.

H. 유기산 분석 (구연산 분석) Organic Acid Analysis

유기산 분석은 다음의 제품을 분석하는데 사용한다. CITRANOX® 및 CITRAJET®은 약 15% 구연산 (Citric

Acid) 을 함유하고 있으며, LUMINOX®는 약 7%, TERGAJET® 은 약 22%, SOLUJET® 은 약 9% 함유. DETOJET® 및 KEYLAJET® 은 각각 대략 1.5% 의 글루콘산나트륨 (sodium gluconate) 을 함유하고 있는데 이는 글루콘산 (gluconic acid) 으로 검출된다.

1. HPLC에 사용된 기체는 Bio-Rad HPX-87H column, Bio-Rad Cation H Refill pre-column, 0.01 M H2SO4 mobile phase, degas, 52 deg C column, 0.6 ml/min flow, 20 microliter sample loop, Waters Model 401 Refractometer detection 등이다
2. Enzymatic detection의 참고자료 — Taraborelli and Upton, "Enzymatic Determination of Citrate In Detergent Products" JAOCS Vol. 52, 1975 (248-251).
(세척제 제품 내의 구연산염 Citrate에 대한 효소결정)
3. 유도체와 및 분광법 (derivatization and spectroscopy)에 관한 자료 — Hartford, "Rapid spectrophotometric method for the determination of itaconic, citric aconitic and fumaric acids." Analytical Chemistry, Vol 34, No 3 1962 (426-428).
(이타콘산, 구연산, 아코니트산 및 푸마르산의 결정을 위한 빠른 분광흡입법)
4. 맥주 내의 유기산 Organic Acids in Beer, Phenomenex HPLC Application ID 14171, info@phenomenex.com, 2013.

I. 화염 또는 이온선택전극을 통한 칼륨 분석 Ion selective electrode or flame photometry to detect potassium

DETOJET® (약 13% by wt), SOLUJET® (약 7% by wt) — Standard Methods For the Examination of Water and Wastewater 20th Ed. Section 3-87. 9 (물 및 폐수 검사를 위한 표준 방법 20th 에디션 3-87. 9 참조)

본 정보는 제약 및 의료기기 공정에서 어떻게 밸리데이션이 수행되어 가는지에 대한 우리의 이해를 나누고 돕고자 제공되었 다. 여기에서 제공된 정보들은 대표성 또는 보장성을 가지고 있지는 않으며, 이는 여러분 각자의 연구와 보장을 통해서 가능한 것이다. 세척제의 화학적 성분상세를 담은 기술지원문서는 기술지원부서에 연락하여 요청해야 한다.

References

1. Brewer, Rebecca Designing and Documenting Your Cleaning Validation Program to Meet FDA Requirements, Washington Group International, Philadelphia. presented at Cleaning Validation and Cleaning Processes Feb 12 Philadelphia, PA (2001)
2. FDA "Guide to Inspection of Cleaning Validation" (1993)
3. FDA "Guide to Inspection of Bulk Pharmaceuticals Chemicals" (1991)
4. FDA "Biotechnology Inspection Guide" (1991)
5. 21 CFR 211 and Proposed Revisions
6. Fourman and Mullen, "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing" Pharm Technol. 17 (4), 54-60 (1993)
7. Leblanc, "Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished Drug Products," Pharm Technol 22 (10), 136-148 (1998)
8. Cooper, "Using Swabs for Cleaning Validation: A Review" Cleaning Validation, IVT, p 74-89 (1996)

ALCONOX, LIQUINOX, TERGAZYME, ALCOJET, ALCOTABS, DETOJET, DETERGENT 8, LUMINOX, CITRAJET, DETONOX, KEYLAJET and CITRANOX are registered trademarks of Alconox, Inc.