세척 공정 밸리데이션 실사 가이드

(Guide To Inspections of Validation of Cleaning Processes)

gmpeye

Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does no 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]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 배경(BACKGROUND)

III. 일반 기준(GENERAL REQUIREMENTS)

IV. 세척 밸리데이션 평가(EVALUATION OF CLEANING VALIDATION)

1. 설비 디자인(Equipment Design)
2. 세척 공정 절차 문서 및 문서(Cleaning Process Written Procedure and Documentation)
3. 분석 방법(Analytical Methods)
4. 검체 채취(Sampling)

V. 기준 설정(ESTABLISHMENT OF LIMITS)

VI. 기타(OTHER ISSUES)

a. 위약 제품(Placebo Product)
b. 세제(Detergent)
c. 깨끗할 때까지 시험(Test Until Clean)

VII. 참고문헌(REFERENCES)

gmpeye

I. 서론(INTRODUCTION)

Validation of cleaning procedures has generated considerable discussion since agency documents, including the Inspection Guide for Bulk Pharmaceutical Chemicals and the Biotechnology Inspection Guide, have briefly addressed this issue. These Agency documents clearly establish the expectation that cleaning procedures (processes) be validated.
"BPC 실사 가이드"와 "생명 공학 실사 가이드"를 포함해 많은 FDA 문서가 이 문제를 간략하게 거론한 이래로, 세척 절차 밸리데이션은 많은 논의를 촉발시켰다. 이들 FDA 문서는 세척 절차(공정)가 밸리데이션되어야 함을 명확히 했다.

This guide is designed to establish inspection consistency and uniformity by discussing practices that have been found acceptable (or unacceptable). Simultaneously, one must recognize that for cleaning validation, as with validation of other processes, there may be more than one way to validate a process. In the end, the test of any validation process is whether scientific data shows that the system consistently does as expected and produces a result that consistently meets predetermined specifications.
이 가이드의 목적은 적합한 것(또는 적합하지 않은 것)으로 밝혀진 세척 공정 밸리데이션을 설명함으로써 실사의 일관성과 통일성을 추구하는데 있다. 또한 다른 공정의 밸리데이션과 마찬가지로 세척 밸리데이션인 경우에도 밸리데이션 방법이 다양할 수 있음을 인식해야 한다. 결국 밸리데이션은 어떤 시스템이 예상에 따라 일관되게 작동하며 사전 설정 규격을 일관되게 충족하는 결과를 생산한다는 점을, 과학적 데이터를 통해 보여 주는 것이다.

This guide is intended to cover equipment cleaning for chemical residues only.
이 가이드는 화학 잔류물 제거를 위한 설비 세척만을 대상으로 한다.

II. 배경(BACKGROUND)

For FDA to require that equipment be clean prior to use is nothing new, the 1963 GMP Regulations (Part 133.4) stated as follows "Equipment *** shall be maintained in a clean and orderly manner ***." A very similar section on equipment cleaning (211.67) was included in the 1978 CGMP regulations. Of course, the main rationale for requiring clean equipment is to prevent contamination or adulteration of drug products. Historically, FDA investigators have looked for gross insanitation due to inadequate cleaning and maintenance of equipment and/or poor dust control

systems. Also, historically speaking, FDA was more concerned about the contamination of non-penicillin drug products with penicillins or the cross-contamination of drug products with potent steroids or hormones. A number of products have been recalled over the past decade due to actual or potential penicillin cross-contamination.

설비는 사용 전에 청결해야 한다는 FDA의 기준은 새로운 것이 아니다. 1963년 GMP 규정(파트 133.4)에는 "설비는 *** 청결하고 정돈된 상태로 유지관리되어야 한다***"고 기재되어 있다. 또한 1978년 CGMP 규정에도 설비 세척과 관련하여 이와 매우 유사한 항목(211.67)이 포함되어 있다. 물론 청결한 설비를 요구하는 기본적인 이유는 의약품의 오염 또는 불순물 유입을 방지하기 위함이다. 부적절한 설비 세척 및 유지관리와 부실한 먼지 관리 시스템에 따른 위생 관리 문제가 FDA 실사에서 많이 발견되었다. 또한 FDA는 강력한 스테로이드 또는 호르몬 제품에 의한 교차 오염 또는 비페니실린 의약품이 페니실린 제품에 오염되는 문제를 우려하고 있다. 지난 십 년 동안 실제 페니실린 교차오염 또는 그 가능성 때문에 많은 의약품이 리콜되었다.

One event which increased FDA awareness of the potential for cross contamination due to inadequate procedures was the 1988 recall of a finished drug product, Cholestyramine Resin USP. The bulk pharmaceutical chemical used to produce the product had become contaminated with low levels of intermediates and degradants from the production of agricultural pesticides. The cross-contamination in that case is believed to have been due to the reuse of recovered solvents. The recovered solvents had been contaminated because of a lack of control over the reuse of solvent drums. Drums that had been used to store recovered solvents from a pesticide production process were later used to store recovered solvents used for the resin manufacturing process. The firm did not have adequate controls over these solvent drums, did not do adequate testing of drummed solvents, and did not have validated cleaning procedures for the drums.

부적절한 절차에 따른 교차 오염 가능성에 대한 FDA의 경각심을 증폭시킨 사건이 1988년의 완제의약품 콜레스티라민 레신 USP의 리콜이었다. 당시 이 의약품의 제조에 사용되었던 BPC에 농업용 살충제 생산 과정에서 발생한 중간물질과 분해산물이 미량으로 오염되어 있었다. 이러한 교차 오염은 재생 용매를 재사용했기 때문에 발생한 것으로 생각되었다. 용매 드럼의 재사용을 적절하게 관리하지 않아 재생 용매가 오염된 것이다. 살충제 생산 공정에서 재생한 용매를 보관하는데 사용되었던 드럼을 레신 제조 공정에 사용할 재생 용매를 보관하는데 사용했다. 그 회사는 용매 드럼을 적절하게 관리하지 않았으며, 드럼에 보관된 용매를 적절하게 시험하지도 않았고, 드럼 청소 절차를 밸리데이션하지도 않았다.

Some shipments of this pesticide contaminated bulk pharmaceutical were supplied to a second facility at a different location for finishing. This resulted in the contamination of the bags used in that facility's fluid bed dryers with pesticide contamination. This in turn led to cross contamination of lots produced at that site, a site where no pesticides were normally produced.
이렇게 살충제에 오염된 원료의약품 일부가 다른 지역의 제조 시설에 공급되어 완제품 생산에 투입되었다. 그리고 완제 생산 시설의 유동상 건조기에 사용되는 백이 살충제에 의해 오염되었다. 이렇게 하여 살충제가 생산되지 않는 제조소에서 생산된 많은 로트가 교차 오염되는 결과가 발생했다.

FDA instituted an import alert in 1992 on a foreign bulk pharmaceutical manufacturer which manufactured potent steroid products as well as non-steroidal products using common equipment. This firm was a multi-use bulk pharmaceutical facility. FDA considered the potential for cross-contamination to be significant and to pose a serious health risk to the public. The firm had only recently started a cleaning validation program at the time of the inspection and it was considered inadequate by FDA. One of the reasons it was considered inadequate was that the firm was only looking for evidence of the absence of the previous compound. The firm had evidence, from TLC tests on the rinse water, of the presence of residues of reaction byproducts and degradants from the previous process.
1992년에 FDA는 공용 설비를 이용하여 제조된 비스테로이드 제품과 강력한 스테로이드 제품을 제조하는 한 외국 원료의약품 제조업체에 대하여 수입 경고 조치를 취했다. 이 회사는 다용도 원료의약품 제조 시설이었다. FDA는 교차 오염 가능성이 크고 국민 건강에 중대한 리스크가 된다고 판단했다. 그 회사는 실사 시점이 되어서야 세척 밸리데이션 프로그램을 시작했으며, FDA는 이를 부적절한 것으로 보았다. 부적절하다고 생각한 이유 가운데 하나는, 그 회사가 단지 이전 공정의 화합물이 없다는 증거를 찾는 것에만 집중했기 때문이었다. 린스액의 TLC 시험 결과에 따르면 이전 공정에서 발생한 반응 부산물과 분해 산물 잔류물이 존재하는 것으로 밝혀졌다.

III. 공통 기준(GENERAL REQUIREMENTS)

FDA expects firms to have written procedures (SOP's) detailing the cleaning processes used for various pieces of equipment. If firms have one cleaning process for cleaning between different batches of the same product and use a different process for cleaning between product changes, we expect the written procedures to

address these different scenario. Similarly, if firms have one process for removing water soluble residues and another process for non-water soluble residues, the written procedure should address both scenarios and make it clear when a given procedure is to be followed. Bulk pharmaceutical firms may decide to dedicate certain equipment for certain chemical manufacturing process steps that produce tarry or gummy residues that are difficult to remove from the equipment. Fluid bed dryer bags are another example of equipment that is difficult to clean and is often dedicated to a specific product. Any residues from the cleaning process itself (detergents, solvents, etc.) also have to be removed from the equipment.
제조업체는 각종 설비의 세척 공정을 상세하게 기술한 절차 문서(SOP)를 갖춰야 한다. 동일 제품의 여러 배치 사이에 세척하기 위한 세척 절차가 하나만 있고 제품을 바꾸어 제조할 때는 다른 절차로 세척한다면, 각각의 시나리오에 맞춘 절차 문서가 있어야 할 것이다. 마찬가지로 수용성 잔류물 제거 절차가 하나 있고 불용성 잔류물 제거 절차가 별도로 있다면, 이 두 가지 시나리오를 모두 절차 문서에서 다루어야 하며, 언제 어떤 절차를 적용할지 명확히 해야 한다. 원료의약품 제조업체는 세척을 통해 제거하기 어려운 타르 또는 점착성 잔류물이 생기는 일부 화학 제조 공정 단계에 특정 설비를 전용으로 사용하기도 한다. 유동상 건조 백도 세척하기 힘들기 때문에 특정 제품에만 전용으로 사용되는 경우가 많다. 또한 세척 공정 자체로 인한 세제나 용매 같은 잔류물도 설비에서 제거해야 한다.

FDA expects firms to have written general procedures on how cleaning processes will be validated.
제조업체는 세척 공정 밸리데이션 방법에 대한 일반 절차 문서를 구비해야 한다.

FDA expects the general validation procedures to address who is responsible for performing and approving the validation study, the acceptance criteria, and when revalidation will be required.
일반 밸리데이션 절차 문서에는 밸리데이션 실행과 승인을 책임지는 자, 허용 기준, 재밸리데이션 시기에 관한 사항을 기술해야 한다.

FDA expects firms to prepare specific written validation protocols in advance for the studies to be performed on each manufacturing system or piece of equipment which should address such issues as sampling procedures, and analytical methods to be used including the sensitivity of those methods.
제조업체는 각 제조 시스템 또는 설비를 상대로 밸리데이션을 실시하기에 앞서, 시험법의 민감도를 포함한 분석 방법과 검체 채취 방법 등을 규정한 구체적인 밸리데이션 프로토콜을

작성해야 한다.

FDA expects firms to conduct the validation studies in accordance with the protocols and to document the results of studies.
제조업체는 프로토콜에 따라 밸리데이션을 수행하고 그 결과를 문서화해야 한다.

FDA expects a final validation report which is approved by management and which states whether or not the cleaning process is valid. The data should support a conclusion that residues have been reduced to an "acceptable level."
세척 공정의 유효성에 대하여 결론을 내린 최종 밸리데이션 보고서를 작성하여 승인을 받아야 한다. 잔류물이 "허용 수준"으로 감소되었다는 결론을 뒷받침하는 데이터가 있어야 한다.

IV. 세척 밸리데이션 평가(EVALUATION OF CLEANING VALIDATION)

The first step is to focus on the objective of the validation process, and we have seen that some companies have failed to develop such objectives. It is not unusual to see manufacturers use extensive sampling and testing programs following the cleaning process without ever really evaluating the effectiveness of the steps used to clean the equipment. Several questions need to be addressed when evaluating the cleaning process. For example, at what point does a piece of equipment or system become clean? Does it have to be scrubbed by hand? What is accomplished by hand scrubbing rather than just a solvent wash? How variable are manual cleaning processes from batch to batch and product to product? The answers to these questions are obviously important to the inspection and evaluation of the cleaning process since one must determine the overall effectiveness of the process. Answers to these questions may also identify steps that can be eliminated for more effective measures and result in resource savings for the company.
첫 단계는 밸리데이션의 목표를 명확히 규정하는 것이다. 밸리데이션의 목표를 분명하게 설정하지 못한 회사가 많았다. 설비 세척 단계의 효과를 실제로 평가하지도 않고 세척 공정 이후에 많은 검체를 채취하고 시험하는 업체를 흔히 찾아볼 수 있다. 세척 공정을 평가할 때는 다음과 같은 다양한 질문에 대한 답을 구해야 한다. 설비 또는 시스템이 어느 순간에 깨끗해지나? 손으로 문질러야 하나? 단순히 용매로 씻는 것보다 손으로 문지르며 세척하면 어떤 점이 좋은가? 수작업으로 세척하는 경우에 배치별로 또는 제품별로 편차가 어느 정도인가? 세척 공정의 전반적인 효과를 평가해야 하므로, 이와 같은 질문에 대한 답은 세척 공정 실사와 평가에 있어서 대단히 중요하다. 또한 보다 효과적인 세척을 위해 없앨

수 있는 단계를 파악함으로써 회사 자원을 절약하는데도 도움이 된다.

Determine the number of cleaning processes for each piece of equipment. Ideally, a piece of equipment or system will have one process for cleaning, however this will depend on the products being produced and whether the cleanup occurs between batches of the same product (as in a large campaign) or between batches of different products. When the cleaning process is used only between batches of the same product (or different lots of the same intermediate in a bulk process) the firm need only meet a criteria of, "visibly clean" for the equipment. Such between batch cleaning processes do not require validation.

설비별 세척 공정의 수를 확인한다. 하나의 설비 또는 시스템에 1개 세척 공정을 갖추는 것이 이상적이지만, 설비별 세척 공정의 수는 제조 대상 제품과 (대규모 캠페인 생산인 경우) 동일 제품 배치 사이 또는 다른 제품 배치 사이에 세척을 실시하는지 여부에 따라 달라질 수 있다. 동일 제품의 배치 사이(또는 벌크 공정에서 동일 반제품의 서로 다른 로트)에 적용되는 세척 공정이라면, 해당 설비가 "육안으로 보았을 때 깨끗한 상태" 기준에만 부합하면 될 것이다. 그와 같은 "배치간(between batch) 세척 공정"은 밸리데이션할 필요가 없다.

1. 설비 디자인(Equipment Design)

Examine the design of equipment, particularly in those large systems that may employ semi-automatic or fully automatic clean-in-place (CIP) systems since they represent significant concern. For example, sanitary type piping without ball valves should be used. When such non-sanitary ball valves are used, as is common in the bulk drug industry, the cleaning process is more difficult.

설비 디자인, 특히 반자동 또는 완전 자동 CIP 시스템을 채택할 수 있는 대규모 시스템의 설비 디자인을 검토한다. 이러한 시스템은 볼 밸브가 없는 위생형 파이프를 사용해야 한다. 원료의약품 업계에서 흔히 발견되듯이, 비위생형 볼 밸브를 사용하면 세척 공정이 훨씬 어렵다.

When such systems are identified, it is important that operators performing cleaning operations be aware of problems and have special training in cleaning these systems and valves. Determine whether the cleaning operators have knowledge of these systems and the level of training and experience in cleaning these systems. Also check the written and validated cleaning process to determine if these systems have been properly identified and validated.

이와 같은 시스템을 갖춘 경우에는 세척 공정 작업자가 문제점을 인식하고 시스템과 밸브 세척에 관한 특별 교육 훈련을 받아야 한다. 세척 작업자가 시스템에 대한 지식을 구비하고 있는지, 시스템 세척 경험과 교육 훈련 수준은 어느 정도인지 파악한다. 또한 밸리데이션된 세척 공정 절차 문서를 점검하여 시스템을 적절하게 파악하고 밸리데이션했는지 확인한다.

In larger systems, such as those employing long transfer lines or piping, check the flow charts and piping diagrams for the identification of valves and written cleaning procedures. Piping and valves should be tagged and easily identifiable by the operator performing the cleaning function. Sometimes, inadequately identified valves, both on prints and physically, have led to incorrect cleaning practices.
이송 라인 또는 파이프가 긴 대규모 시스템은 흐름도와 배관 도면을 점검하여 밸브와 세척 절차 문서를 확인한다. 파이프와 밸브에 표시서를 부착하여 세척 작업자가 용이하게 파악할 수 있어야 한다. 밸브 표시가 부적절하여(인쇄물과 실물) 세척이 올바르게 되지 않는 경우도 있었다.

Always check for the presence of an often critical element in the documentation of the cleaning processes; identifying and controlling the length of time between the end of processing and each cleaning step. This is especially important for topicals, suspensions, and bulk drug operations. In such operations, the drying of residues will directly affect the efficiency of a cleaning process.
세척 공정 문서에 중요한 요소인 공정 종료와 각 세척 단계 사이의 기간 설정 및 관리 부분이 있는지 확인한다. 이 부분은 특히 국소치료제, 현탁제 및 원료의약품 작업에서 특히 중요하다. 잔류물의 건조가 세척 공정의 효율성에 직접적인 영향을 주기 때문이다.

Whether or not CIP systems are used for cleaning of processing equipment, microbiological aspects of equipment cleaning should be considered. This consists largely of preventive measures rather than removal of contamination once it has occurred. There should be some evidence that routine cleaning and storage of equipment does not allow microbial proliferation. For example, equipment should be dried before storage, and under no circumstances should stagnant water be allowed to remain in equipment subsequent to cleaning operations.
공정 설비 세척에 CIP 시스템을 채택하는지 여부와 상관 없이, 설비 세척의 미생물학적 측면을 고려해야 한다. 이 부분은 일단 발생한 오염의 제거보다 주로 예방 대책으로 구성된다. 설비의 일상적인 세척과 보관 시에 미생물이 증식하지 않는다는 증거가 있어야 한다. 예를 들어 설비를 충분히 건조한 상태에서 보관하며, 어떠한 경우에도 세척 작업 이후에는 설비에 정체수가 남지 않도록 해야 한다.

Subsequent to the cleaning process, equipment may be subjected to sterilization or sanitization procedures where such equipment is used for sterile processing, or for non-sterile processing where the products may support microbial growth. While such sterilization or sanitization procedures are beyond the scope of this guide, it is important to note that control of the bioburden through adequate cleaning and storage of equipment is important to ensure that subsequent sterilization or sanitization procedures achieve the necessary assurance of sterility. This is also particularly important from the standpoint of the control of pyrogens in sterile processing since equipment sterilization processes may not be adequate to achieve significant inactivation or removal of pyrogens.

무균 공정에 사용되거나 또는 비무균 공정이라도 관련 제품 때문에 미생물이 성장할 수 있다면, 세척 공정 이후에 설비를 멸균 또는 위생 처리할 수 있다. 그러한 멸균 또는 위생 처리는 이 문서의 범위를 벗어나긴 하지만, 멸균 또는 위생 처리를 통해 필요 수준의 무균성을 확보하려면, 설비를 적절하게 세척하고 보관하여 바이오버든을 관리하는 것이 중요함을 강조할 필요가 있다. 또한 설비 멸균 공정이 발열성물질 불활화 또는 제거에 적절하지 않을 수 있으므로, 무균 공정의 발열성물질 관리 측면에서도 특히 중요하다.

2. 세척 공정 절차 문서와 문서화(Cleaning Process Written Procedure and Documentation)

Examine the detail and specificity of the procedure for the (cleaning) process being validated, and the amount of documentation required. We have seen general SOPs, while others use a batch record or log sheet system that requires some type of specific documentation for performing each step. Depending upon the complexity of the system and cleaning process and the ability and training of operators, the amount of documentation necessary for executing various cleaning steps or procedures will vary.

밸리데이션 대상 (세척) 공정 절차에 대한 세부 사항과 특이한 점을 점검하고 문서의 양을 확인한다. 일반적인 SOP를 구비하기도 하고, 각 단계의 수행 시에 특정 유형의 구체적인 문서화를 요구하는 배치 기록서나 로그 시트 방식을 활용하는 곳도 있다. 시스템과 세척 공정의 복잡성과 작업자의 능력과 교육 훈련 수준에 따라, 다양한 세척 단계 또는 절차의 실행에 필요한 문서의 양이 다를 수 있다.

When more complex cleaning procedures are required, it is important to document the critical cleaning steps (for example certain bulk drug synthesis processes). In

this regard, specific documentation on the equipment itself which includes information about who cleaned it and when is valuable. However, for relatively simple cleaning operations, the mere documentation that the overall cleaning process was performed might be sufficient.
보다 복잡한 세척 절차가 필요한 경우, 중요 세척 단계(예를 들어 일부 벌크 의약품 합성 단계)의 문서화가 중요하다. 누가 무엇을, 언제 세척했는지 알 수 있는 정보를 포함하여 설비 자체에 대한 구체적인 문서화가 필요하다. 그러나 상대적으로 간단한 세척 작업인 경우에는 전체 세척 공정의 실행에 관한 문서화만으로도 충분할 수 있다.

Other factors such as history of cleaning, residue levels found after cleaning, and variability of test results may also dictate the amount of documentation required. For example, when variable residue levels are detected following cleaning, particularly for a process that is believed to be acceptable, one must establish the effectiveness of the process and operator performance. Appropriate evaluations must be made and when operator performance is deemed a problem, more extensive documentation (guidance) and training may be required.
세척 내역, 세척 이후 잔류물 수준 및 시험 결과의 편차 같은 요소도 필요한 문서화 수준에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 특히 적합한 것으로 생각했던 세척 공정 이후에 다양한 수준의 잔류물이 검출된다면, 공정과 작업자 행위의 효과를 먼저 확인해야 한다. 적절하게 평가를 실시하고, 작업자의 행위에 문제가 있다고 판단되면 더 많은 문서화(가이드라인)와 교육 훈련이 필요할 것이다.

gmpeye

3. 분석 방법(Analytical Methods)

Determine the specificity and sensitivity of the analytical method used to detect residuals or contaminants. With advances in analytical technology, residues from the manufacturing and cleaning processes can be detected at very low levels. If levels of contamination or residual are not detected, it does not mean that there is no residual contaminant present after cleaning. It only means that levels of contaminant greater than the sensitivity or detection limit of the analytical method are not present in the sample. The firm should challenge the analytical method in combination with the sampling method(s) used to show that contaminants can be recovered from the equipment surface and at what level, i.e. 50% recovery, 90%, etc. This is necessary before any conclusions can be made based on the sample results. A negative test may also be the result of poor sampling technique (see below).

잔류물 또는 오염물질 검출에 사용되는 분석 방법의 특이성과 민감성을 확인한다. 분석 기술의 발달에 따라 제조 및 세척 공정에서 발생하는 잔류물을 매우 낮은 수준까지 검출할 수 있다. 오염물질 또는 잔류물이 검출되지 않는다고 해서, 세척 이후에 잔류 오염물질이 하나도 없다는 의미는 아니다. 단지 분석 방법의 민감성이나 검출 한계 이상의 오염물질이 검체에 없다는 의미이다. 검체 채취 방법과 함께 분석 방법을 평가하여, 설비 표면의 오염물질이 회수될 수 있는지, 회수된다면 어느 수준까지(예, 50% 회수, 90% 회수 등) 회수되는지 확인해야 한다. 검체 시험 결과를 근거로 결론을 도출하기 전에 이와 같은 평가를 해야 한다. 검체 채취 방법에 문제가 있어 음성 결과가 나올 수도 있다(아래 참조).

4. 검체 채취(Sampling)

There are two general types of sampling that have been found acceptable. The most desirable is the direct method of sampling the surface of the equipment. Another method is the use of rinse solutions.
바람직한 검체 채취 방법이 두 가지 있다. 가장 바람직한 검체 채취 방법은 설비 표면에서 검체를 직접 채취하는 것이다. 또 다른 방법은 린스액을 활용하는 것이다.

a. 직접 표면 검체 채취(Direct Surface Sampling) - Determine the type of sampling material used and its impact on the test data since the sampling material may interfere with the test. For example, the adhesive used in swabs has been found to interfere with the analysis of samples. Therefore, early in the validation program, it is important to assure that the sampling medium and solvent (used for extraction from the medium) are satisfactory and can be readily used.
검체 채취용 물품 자체가 시험에 영향을 줄 수 있으므로, 검체 채취용 물품의 종류와 검체 채취용 물품이 시험 데이터에 미치는 영향을 확인한다. 예를 들어 스왑에 사용되는 접착제가 검체 분석에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 그러므로 밸리데이션을 시작할 때 검체 채취용 물품과 그 물품에서 시험 대상 물질을 추출하는데 사용하는 용매가 적합하고 용이하게 사용할 수 있는 것인지 확인해야 한다.

Advantages of direct sampling are that areas hardest to clean and which are reasonably accessible can be evaluated, leading to establishing a level of contamination or residue per given surface area. Additionally, residues that are "dried out" or are insoluble can be sampled by physical removal.

직접 검체 채취 방법은 세척하기가 가장 어렵고 합리적으로 접근할 수 있는 부분을 평가하여 일정 표면적의 오염물질 또는 잔류물 수준을 파악하는데 좋다. 또한 "말라 버린" 잔류물이나 비용해성인 잔류물을 물리적 방법으로 표면에서 떼어내는 방식으로 검체를 채취할 수 있다.

b. 린스 검체(Rinse Samples) - Two advantages of using rinse samples are that a larger surface area may be sampled, and inaccessible systems or ones that cannot be routinely disassembled can be sampled and evaluated.
이 방법은 보다 넓은 표면적에서 검체를 채취하고 접근하기 힘든 시스템 또는 일상적으로 분해할 수 없는 시스템에서 검체를 채취하여 평가할 수 있다는 두 가지 장점이 있다.

A disadvantage of rinse samples is that the residue or contaminant may not be soluble or may be physically occluded in the equipment. An analogy that can be used is the "dirty pot." In the evaluation of cleaning of a dirty pot, particularly with dried out residue, one does not look at the rinse water to see that it is clean; one looks at the pot.
그러나 이 방법은 잔류물 또는 오염물질이 용해되지 않거나 설비에 물리적으로 갇혀 있는 경우에는 문제가 된다. "더러운 항아리"에 비유할 수 있다. 말라 버린 잔류물이 있는 더러운 항아리의 세척 결과를 평가할 때, 린스액을 보고 항아리가 깨끗한지 판단하지 않는다. 항아리 자체를 살펴본다.

Check to see that a direct measurement of the residue or contaminant has been made for the rinse water when it is used to validate the cleaning process. For example, it is not acceptable to simply test rinse water for water quality (does it meet the compendia tests) rather than test it for potential contaminates.
린스액을 이용하여 세척 공정을 밸리데이션하는 경우, 린스액에 대하여 잔류물 또는 오염물질을 직접 측정했는지 확인한다. 예를 들어 오염물질이 있는지 시험하지 않고 린스액의 품질 측면만 시험하는 것(공정서 시험 기준에 부합하는지 평가)은 적합하지 않다.

c. 공정 관리(IPC)(Routine Production In-Process Control)
Monitoring - Indirect testing, such as conductivity testing, may be of some value for routine monitoring once a cleaning process has been

validated. This would be particularly true for the bulk drug substance manufacturer where reactors and centrifuges and piping between such large equipment can be sampled only using rinse solution samples. Any indirect test method must have been shown to correlate with the condition of the equipment. During validation, the firm should document that testing the uncleaned equipment gives a not acceptable result for the indirect test.

모니터링 - 전도도 시험 같은 간접 시험도 세척 공정 밸리데이션 이후의 일상 모니터링 차원에서 가치가 있다. 대규모 설비 사이의 배관과 원심기, 반응기는 린스액 검체만 채취할 수 있으므로, 원료의약품 제조업체인 경우에 특히 그렇다. 모든 간접 시험 방법은 설비 상태와 상호 관계가 있음이 증명되어야 한다. 세척하지 않은 설비에서 검체를 취하여 간접 시험을 하면 부적합한 결과가 나온다는 사실이 밸리데이션을 통해 확인되어야 한다.

V. 기준 설정(ESTABLISHMENT OF LIMITS)

FDA does not intend to set acceptance specifications or methods for determining whether a cleaning process is validated. It is impractical for FDA to do so due to the wide variation in equipment and products used throughout the bulk and finished dosage form industries. The firm's rationale for the residue limits established should be logical based on the manufacturer's knowledge of the materials involved and be practical, achievable, and verifiable. It is important to define the sensitivity of the analytical methods in order to set reasonable limits. Some limits that have been mentioned by industry representatives in the literature or in presentations include analytical detection levels such as 10 PPM, biological activity levels such as 1/1000 of the normal therapeutic dose, and organoleptic levels such as no visible residue.

FDA는 세척 공정이 밸리데이션되었는지 결정하는 방법 또는 허용 기준을 설정할 의도가 없다. 원료와 완제 의약품 제조업계의 설비와 제품이 매우 다양하기 때문에 FDA가 그렇게 할 수도 없다. 잔류물 기준은 회사별로 관련 물질에 대한 지식에 근거하여 논리적으로 설정하며, 현실적이고 달성 가능하며 확인 가능해야 한다. 합리적인 기준 설정을 위해 분석 방법의 민감성을 규정하는 것도 중요하다. 참고 문헌이나 각종 자료에서 업계 대표자들이 제시한 기준으로는 10 ppm 등 분석 검출 기준, 정상 치료 용량의 1/1000 등 생물학적 활성 기준, 그리고 "육안으로 확인 가능한 잔류물 없음" 같은 관능 검사 기준이 있다.

Check the manner in which limits are established. Unlike finished pharmaceuticals where the chemical identity of residuals are known (i.e., from actives, inactives,

detergents) bulk processes may have partial reactants and unwanted by-products which may never have been chemically identified. In establishing residual limits, it may not be adequate to focus only on the principal reactant since other chemical variations may be more difficult to remove. There are circumstances where TLC screening, in addition to chemical analyses, may be needed. In a bulk process, particularly for very potent chemicals such as some steroids, the issue of by-products needs to be considered if equipment is not dedicated. The objective of the inspection is to ensure that the basis for any limits is scientifically justifiable.
기준 설정 방법을 점검한다. 잔류물의 화학적 특성을 알고 있는(예, 주성분, 부원료, 세제 유래) 완제의약품과 달리, 원료 제조 공정에는 화학적으로 규명되지 않은 부산물과 부분 반응물이 있을 수 있다. 주요 반응산물에만 초점을 맞추어 잔류물 기준을 설정하는 방법은 적절하지 않다. 다른 화학적 변이물이 제거하기가 더 어려울 수 있기 때문이다. 화학 분석 이외에도 TLC 검사가 필요한 경우도 있다. 원료 제조 공정, 특히 스테로이드 같은 매우 강력한 화학물질 제조 공정인 경우에, 설비를 전용으로 사용하지 않는다면 부산물 문제를 고려할 필요가 있다. 실사의 목적은 기준 설정 근거가 과학적으로 타당한지 확인하는 것이다.

VI. 기타(OTHER ISSUES)

a. 위약 제품(Placebo Product)

In order to evaluate and validate cleaning processes some manufacturers have processed a placebo batch in the equipment under essentially the same operating parameters used for processing product. A sample of the placebo batch is then tested for residual contamination. However, we have documented several significant issues that need to be addressed when using placebo product to validate cleaning processes.
세척 공정을 평가하고 밸리데이션하기 위해, 일부 제조업체는 기본적으로 제품 제조 공정과 동일한 조건에서 동일 설비를 사용하여 위약 배치를 제조한다. 그리고 위약 배치 검체를 채취하여 잔류물 오염 시험을 한다. 그러나 위약 제품을 이용한 세척 공정 밸리데이션 시에 고려해야 할 중요한 문제가 많다.

One cannot assure that the contaminate will be uniformly distributed throughout the system. For example, if the discharge valve or chute of

a blender are contaminated, the contaminant would probably not be uniformly dispersed in the placebo; it would most likely be concentrated in the initial discharge portion of the batch. Additionally, if the contaminant or residue is of a larger particle size, it may not be uniformly dispersed in the placebo.
우선 오염물질이 시스템 전체에 균일하게 분포한다고 확신할 수 없다. 예를 들어 혼합기의 배출 밸브나 슈트가 오염된 경우, 오염물질이 위약 제품 전체에 고르게 분포하지 않을 것이다. 주로 전체 배치 가운데 초기에 배출된 부분에만 오염물질이 집중되어 있을 것이다. 또한 오염물질이나 잔류물 입자가 큰 경우에도 위약 전체에 고르게 분포하지 않을 수 있다.

Some firms have made the assumption that a residual contaminant would be worn off the equipment surface uniformly; this is also an invalid conclusion. Finally, the analytical power may be greatly reduced by dilution of the contaminate. Because of such problems, rinse and/or swab samples should be used in conjunction with the placebo method.
잔류 오염물질이 설비 표면에서 균일하게 떨어져 나올 것이라고 생각하는 업체도 있지만, 이 역시 잘못된 생각이다. 결국 오염물질의 희석에 따라 분석력이 크게 감소할 수 있다. 이러한 문제 때문에 린스 및/또는 스왑 검체 채취 방법을 위약 방법과 연계하여 사용하여야 한다.

b. <u>세제(Detergent)</u>

If a detergent or soap is used for cleaning, determine and consider the difficulty that may arise when attempting to test for residues. A common problem associated with detergent use is its composition. Many detergent suppliers will not provide specific composition, which makes it difficult for the user to evaluate residues. As with product residues, it is important and it is expected that the manufacturer evaluate the efficiency of the cleaning process for the removal of residues. However, unlike product residues, it is expected that no (or for ultra sensitive analytical test methods - very low) detergent levels remain after cleaning. Detergents are not part of the manufacturing process and are only added to facilitate cleaning during the cleaning process. Thus, they should be easily removable. Otherwise, a different detergent should be selected.

세척에 세제 또는 비누를 사용한다면, 잔류물 시험과 관련하여 발생할 수 있는 문제점을 파악하고 고려해야 한다. 세제 사용과 관련된 일반적인 문제는 세제의 조성이다. 대부분의 세제 공급업체는 구체적인 조성 정보를 제공하지 않으며, 그러므로 사용자가 잔류물을 평가하기가 더 어렵다. 제품 잔류물과 마찬가지로, 제조업체는 세척 공정의 세제 잔류물 제거 효율성을 평가할 필요가 있다. 그러나 제품 잔류물과 달리, 세척 이후 세제 잔류물은 전혀 없어야 한다(또는 매우 민감한 시험 방법으로 시험할 때는 매우 낮은 수준이어야 한다). 세제는 제조 공정의 일부가 아니고 세척 공정 중에 세척을 용이하게 하기 위해 첨가된다. 그러므로 세제는 쉽게 제거될 수 있어야 한다. 그렇지 않으면 다른 세제를 선택해야 한다.

c. 깨끗할 때까지 시험(Test Until Clean)

Examine and evaluate the level of testing and the retest results since testing until clean is a concept utilized by some manufacturers. They test, resample, and retest equipment or systems until an "acceptable" residue level is attained. For the system or equipment with a validated cleaning process, this practice of resampling should not be utilized and is acceptable only in rare cases. Constant retesting and resampling can show that the cleaning process is not validated since these retests actually document the presence of unacceptable residue and contaminants from an ineffective cleaning process.

"깨끗할 때까지 시험"한다는 개념을 갖고 있는 제조업체도 있으므로, 시험 수준과 재시험 결과를 점검하고 평가한다. 이들 업체는 "허용" 잔류물 수준이 확보될 때까지 설비 또는 시스템을 시험하고 검체를 다시 채취하고 또 시험한다. 세척 공정이 밸리데이션된 시스템 또는 설비인 경우에 이와 같은 재검체 채취를 해서는 안 된다. 극히 드문 경우에만 허용된다. 재시험과 재검체 채취를 계속한다면 해당 세척 공정이 밸리데이션되지 않았다는 의미로 볼 수 있다. 이와 같은 재시험은 효과적이지 못한 세척 공정 때문에 허용 수준 이상의 잔류물과 오염물질이 존재함을 보여 주기 때문이다.

VII. 참고문헌(REFERENCES)

1) J. Rodehamel, "Cleaning and Maintenance," Pgs 82-87, University of Wisconsin's Control Procedures in Drug Production Seminar, July 17-22, 1966, William Blockstein, Editor, Published by the University of

Wisconsin, L.O.C.#66-64234.

2) J.A. Constance, "Why Some Dust Control Exhaust Systems Don't Work," Pharm. Eng., January-February, 24-26 (1983).

3) S.W. Harder, "The Validation of Cleaning Procedures," Pharm. Technol. 8 (5), 29-34 (1984)

4) W.J. Mead, "Maintenance: Its Interrelationship with Drug Quality," Pharm. Eng. 7(3), 29-33 (1987).

5) J.A. Smith, "A Modified Swabbing Technique for Validation of Detergent Residues in Clean-in-Place Systems," Pharm. Technol. 16(1), 60-66 (1992).

6) Fourman, G.L. and Mullen, M.V., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharm. Technol. 17(4), 54-60 (1993).

7) McCormick, P.Y. and Cullen, L.F., in Pharmaceutical Process Validation, 2nd Ed., edited by I.R. Berry and R.A. Nash, 319-349 (1993)

gmpeye