



2017년 8월 1일

EMA/INS/GMP/443117/2017

GMP/GDP Inspectors Working Group

비중류 방법에 의한 주사용수 생산 관련 Q&A - RO 및 바이오필름과 관리 전략(Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods - reverse osmosis and biofilms and control strategies)

Adopted by GMP/GDP IWG	May 2016
Start of public consultation	5 August 2016
End of consultation (deadline for comments)	4 November 2016

This set of questions and answers is intended to provide preliminary guidance until such time the on- going revision of Annex I of the GMP guide is complete.

이 Q&A 문서는 GMP 가이드 부록 I의 개정 작업이 완료될 때까지 예비 가이드라인을 제공하기 위한 것이다.

Keywords	Water for Injections, reverse osmosis, Biofilms, Control Strategies
----------	---

서론(Introduction):

Following discussions over the last 2-3 years around the revision of the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) Water for Injections (WFI) monograph (0169), the Water Working Party concluded that there was evidence to support a revision of the monograph, which proposes to take account of current manufacturing practices using methods other than distillation for producing water of injectable quality.

지난 2-3년 동안 유럽약전의 주사용수 모노그래프(0169) 개정을 위한 논의를 진행한 결과, WWP(Water Working Party)는 주사제 품질의 용수를 증류 이외의 다른 방법으로 생산하는 현재의 제조 방식을 고려해 이 모노그래프의 개정을 뒷받침하는 증거가 확보되었다는 결론을 내렸다.

The Ph.Eur. monograph (Monograph 169) was revised to include, in addition to distillation, reverse osmosis (RO) coupled with suitable techniques, for the production of WFI.

유럽약전 모노그래프(모노그래프 169)를 개정하여, 증류 이외에도 적합한 기법과 결합된 RO 방법을 WFI 생산 방법으로 포함시켰다.

WFI monograph 169 states:

WFI 모노그래프 169의 주요 내용은 다음과 같다.

Production

생산

Water for injections in bulk is obtained from water that complies with the regulations on water intended for human consumption laid down by the competent authority or from purified water.

규제 기관이 설정한 사람 섭취용 물에 관한 규정에 부합하는 용수 또는 정제수로 벌크 주사용수를 생산한다.

It is produced either by:

다음 방법으로 생산한다.

- distillation in an apparatus of which the parts in contact with the water are of neutral glass, quartz or a suitable metal and which is fitted with an effective device

to prevent the entrainment of droplets;

물과 접촉하는 부분은 중성 유리, 석영 또는 적합한 금속 재질이고, 물방울의 비말 동반을 방지하는 효과적인 장치를 갖춘 설비를 활용한 증류.

- a purification process that is equivalent to distillation. Reverse osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other appropriate techniques such as electro-deionisation, ultrafiltration or nanofiltration, is suitable. Notice is given to the supervisory authority of the manufacturer before implementation.

증류와 동등한 정제 공정. 단일 패스 또는 이중 패스의 RO 방법을 전기탈이온화, 한외 여과, 나노 여과 등 다른 적절한 기법과 조합해 사용하는 방식이 적합하다. 구축에 앞서 해당 제조업체의 관할 감독 기관에 통보한다.

For all methods of production, correct operation monitoring and maintenance of the system are essential. In order to ensure the appropriate quality of the water, validated procedures, in-process monitoring of the electrical conductivity, and regular monitoring of total organic carbon and microbial contamination are applied.

어떤 생산 방법을 채택하건, 올바른 운전 모니터링 및 시스템 유지관리가 필수적이다. 적절한 용수 품질을 확보하려면, 밸리데이션된 절차, 전기 전도도 IPM, TOC와 미생물 오염의 주기적 모니터링을 적용한다.

The first portion of water obtained when the system begins to function is discarded.

시스템이 작동을 시작할 때 확보된 첫 번째 용수 부분을 폐기한다.

Water for injections in bulk is stored and distributed in conditions designed to prevent growth of micro-organisms and to avoid any other contamination.

미생물 증식을 방지하고 기타 오염을 피할 수 있게 설계된 조건에서 벌크 주사용수를 저장하고 분배한다.

The purpose of these Questions and Answers is to provide clarification and guidance in relation to the use of reverse osmosis in the manufacture of Water for Injection (Part I) and also to provide more detailed guidance on the control of Biofilms (Part II).

이 Q&A 문서의 목적은 RO 방법에 의한 주사용수 제조와 관련하여 명확하게 설명하고 가이드라인을 제시하며(파트 I), 바이오필름 관리에 대하여 구체적인 가이드라인을 제공하기 위한 것이다(파트 II).

PART I. PRODUCTION OF WFI BY NON-DISTILLATION METHODS – REVERSE OSMOSIS COUPLED WITH OTHER SUITABLE TECHNIQUES

파트 I. 비증류 방법에 의한 WFI 생산 - RO와 기타 적합한 기법의 조합

1. The monograph requires that notice is given to the supervisory authority of the manufacturer before implementation. Who is the supervisory authority?

구축에 앞서 제조업체의 관할 감독 기관에 통보하도록 모노그래프에 규정되어 있다. 감독 기관은 어디를 말하는가?

For a manufacturing site located in the European Union the supervisory authority is the relevant competent authority responsible for GMP oversight in the Member State concerned.

EU에 위치한 제조소인 경우에 감독 기관은 관련 회원국에서 GMP 감독을 책임지는 기관을 의미한다.

For a manufacturing site located in a third country engaged in the manufacture of medicinal products (produced using WFI) which are exported to the European Union, it is the relevant competent authority responsible for GMP oversight in the Member State of the importer in the European Union. If affected products are exported directly to more than one Member State of the European Union, any one of the respective supervisory authorities should be notified. Notification to EU authorities is without prejudice to any similar obligation the manufacturer might have towards the relevant authorities of the country in which it is located.

EU에 수출되는 의약품(WFI로 생산)의 제조에 관여하는 제조소가 제3국에 위치한 경우, EU 수입업체의 회원국에서 GMP 감독을 책임지는 기관을 의미한다. 관련 제품을 하나 이상의 EU 회원국에 직접 수출한다면, 해당 감독 기관 가운데 한 곳에 통보한다. EU 기관에 통보하더라도, 제조업체가 위치한 국가의 규제 기관에 대하여 그 제조업체가 준수해야 하는 기타 유사한 의무가 영향을 받는 것은 아니다.

By analogy for the sole purpose of this guidance, a manufacturing site located in a third country engaged in the manufacture of medicinal products (produced using WFI) which are exported to the European Union and where a Mutual Recognition Agreement, or equivalent agreement exists between the country concerned and the European Union and the affected

products are within the operational scope of the agreement, it is the relevant competent authority responsible for GMP oversight in the country concerned.

이 가이드라인의 목적을 반영해 설명하면, EU에 수출되는 의약품(WFI로 생산)의 제조에 관여하는 제조소가 제3국에 위치하고 그 국가와 EU 사이에 MRA 또는 이와 동등한 협약이 체결되었으며 해당 제품이 그 협약의 범위에 속하는 경우, 그 국가에서 GMP 감독을 책임지는 기관을 의미한다.

2. What are the main concerns around the use of reverse osmosis to manufacture WFI? **RO 방법에 의한 WFI 제조와 관련해, 주로 우려되는 것은 무엇인가?**

The main concerns around the use of non-distillation methods – reverse osmosis, for the manufacture of WFI relate to the microbiological quality of the water produced as well as the control mechanisms in place to minimise the risks associated with microbiological proliferation and/or by-products (e.g. endotoxins, exotoxins) throughout such a system which may not be easily detected. RO systems typically operate at ambient temperatures and as such offer an ideal environment for the formation of a biofilm. Biofilms are notoriously difficult to remove, because they protect flora contained within against the action of shear forces and disinfection chemicals. In addition, incompletely removed biofilms lead to a rapid regrowth and proliferation as well as increasing the likelihood of microbiological by-products throughout a system.

비증류 방법(RO)에 의한 WFI 제조와 관련된 주요 문제는, 용수의 미생물학적 품질, 그리고 용이하게 검출되지 않을 수 있는 시스템 전반의 미생물 증식 및/또는 부산물(예, 엔도톡신, 엑소톡신)과 관련된 리스크의 최소화를 위한 관리 메커니즘의 구축과 관계가 있다. 일반적으로 RO 시스템은 외기 온도에서 운전되므로, 바이오필름이 형성될 수 있는 이상적인 환경을 제공한다. 바이오필름 제거가 매우 어려운데, 전단력과 소독제로부터 내부 균총을 보호하기 때문이다. 이외에도 바이오필름이 불완전하게 제거되면, 미생물이 다시 빠르게 증식하고 시스템 전체적으로 미생물 부산물의 확산 가능성이 커진다.

The purification process, ie. reverse osmosis coupled with suitable techniques employed should be proven to be equivalent or better than distillation.

정제 공정(즉, RO와 다른 적합한 기법의 조합)이 증류 방법과 동등 이상임을 증명해야 한다.

3. What are the main elements that should be considered in the design of such a system?

시스템 설계 시에 고려해야 할 주요 요소는 무엇인가?

The system design should be in such a manner as to minimise the risk of microbiological contamination and proliferation. Nanofiltration, electro-deionisation, thermal sanitisation, ozonation, UV treatment and micro-filtration should be considered during the design phase to assure the quality of the water produced thereby protecting the membrane, minimising membrane degradation and aid with minimising the risks associated with microbiological proliferation and biofilm formation.

미생물 오염과 증식 리스크를 최소화하는 방식으로 시스템을 설계한다. 나노 여과, 전기탈이온화, 가열 위생 처리, 오존 처리, UV 처리, 마이크로 여과를 디자인 단계에서 검토하여, 용수의 품질을 보증하고 멤브레인을 보호하며 멤브레인 분해를 최소화하고 미생물 증식과 바이오필름 형성과 관련된 리스크를 최소화한다.

Control Strategy:

관리 전략:

A robust control strategy should be developed and documented in parallel with the design considerations. The control strategy should take account of the risks involved in the use of non-distillation methods to manufacture WFI, the measures to be taken to address those risks and additionally the various control measures required to be implemented in order to provide adequate assurance of the water quality, or that the specific control measures in place are designed in order to enable identification of any issues which may impact the quality of the water produced.

디자인 부분의 검토와 함께, 견고한 관리 전략을 개발하고 문서화한다. 비증류 방법에 의한 WFI 제조와 관련된 리스크, 이 리스크에 대처하기 위한 방안, 그리고 용수 품질을 적절하게 보증하기 위해 구축해야 하는 각종 관리 대책을 고려하여 관리 전략을 수립한다. 또는 용수의 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 문제를 파악할 수 있게 관리 대책을 설계한다.

Additionally, the potential for biofilm formation should be appropriately assessed and measures put in place to minimise the formation of biofilms within a system. See Part II – Biofilm control strategy.

이외에도 바이오필름 형성 가능성을 적절하게 평가하고, 바이오필름 형성을 최소화하기 위한 대책을 구비한다. "파트 II - 바이오필름 관리 전략"을 참조한다.

Materials of construction:

재질:

The materials of construction for the generation and distribution systems must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will adversely affect the quality of water produced. Examples of suitable materials include 316L SS or thermoplastics such as Polyvinylidene Fluoride (PVDF) and Polypropylene (PP).

생산 및 분배 시스템의 재질은 용수 품질에 부정적인 영향을 주지 않을 정도로, 반응성, 첨가성, 흡수성이 없어야 한다. 적합한 재질의 예로는 316L SS 또는 PVDF와 PP 같은 열가소성 물질이 있다.

The distribution and storage systems should be designed as to permit routine thermal sanitisation (pure steam or hot/superheated water) and/or routine chemical sanitisation and in accordance with other good engineering design practice to minimise areas of reduced flow.

일상적인 가열 위생 처리(순수 스팀 또는 열수/과열수) 및/또는 일상적인 화학적 위생 처리가 가능하고, 유속 감소 지역을 최소화할 수 있게 기타 우수 엔지니어링 디자인 기준에 따라 분배 및 저장 시스템을 설계한다.

Pre-treatment:

전처리:

Microorganisms entering a RO system encounter a large membrane surface where the dissolved organic nutrients of the water are concentrated. Therefore, the quality of water entering the system is critical.

RO 시스템에 유입되는 미생물은 큰 멤브레인 표면을 접하게 되는데, 이곳에 물의 용존 유기 영양 성분이 농축되어 있다. 그러므로 시스템에 유입되는 물의 품질이 매우 중요하다.

Appropriate pre-treatment is necessary to:

다음과 같은 이유에서 적절한 전처리가 필수적이다.

- Ensure adequate removal of organic particles, matter and microbiological impurities – Use of oxidizing substances (e.g. ozone) may be considered as they aid with the control of microbial growth and reduce the concentration of organics due to oxidation. Use of

oxidizing substances such as Ozone requires compatible materials of construction for the water system.

유기 입자, 물질, 미생물학적 불순물의 적절한 제거 - 산화성 성분(예, 오존)은 미생물 증식의 관리에 도움이 되고 산화 작용으로 유기물 농도를 감소시키기 때문에, 산화성 성분의 활용을 고려할 수 있다. 오존 같은 산화성 성분을 활용하려면, 산화성 성분과 조화되는 재질로 용수 시스템을 제작해야 한다.

- Control of scaling - typically controlled by use of softening or appropriate technology upstream of membrane.

스케일링 관리 - 일반적으로 멤브레인의 상류에서 연수화 방법이나 적절한 기술을 활용해 관리한다.

- Control of fouling – use of sanitisable depth or media filtration is typically employed and is often the first step in a pre-treatment system.

파울링 관리 - 일반적으로 위생 처리가 가능한 깊이 또는 매체를 활용한 여과 방법을 채택하며, 전처리 시스템의 첫 단계이기도 하다.

- Removal of microbial control agents – oxidising substances, such as chlorine, can cause degradation of the membranes and its removal is necessary – typically removed during the latter stages of pre-treatment as its antimicrobial properties aid with minimising microbial proliferation throughout the pre-treatment stages.

미생물 관리 물질 제거 - 염소 같은 산화성 성분은 멤브레인의 분해를 유발할 수 있으므로, 산화성 성분을 제거해야 한다. 산화성 성분의 항미생물 특성은 전처리 단계 전체적으로 미생물 증식을 최소화하는데 도움이 되므로, 일반적으로 전처리 후기 단계에서 제거한다.

- Residual free chlorine can be reduced by sanitisable activated carbon, chemical reducing agents such as sodium metabisulfite (SMBS) or other suitable technologies.

위생 처리가 가능한 활성탄, SMBS 같은 화학적 환원제, 기타 적합한 기술로 잔류 유리 염소를 감소시킬 수 있다.

Residual free chlorine can be detected with oxidant-reduction potential electrodes (ORP). The monitoring of oxidizing agents prior to the RO is recommended. Detection methods include oxidant-reduction potential electrodes (ORP), instruments using electrochemical

sensors, and auto-titrators, each having benefits and limitations. Other oxidizing agents such as chlorine dioxide, hydrogen peroxide, ozone, and permanganate are capable of damaging RO membranes also if not used properly.

ORP로 잔류 유리 염소를 검출할 수 있다. RO에 앞서 산화성 물질의 모니터링을 권고한다. 검출 방법으로는 ORP, 전기 화학 센서를 사용하는 장치, 자동 적정 장치가 있으며, 각기 장점과 한계가 있다. 이산화염소, 과산화수소, 오존, 과망간산염 같은 기타 산화성 물질을 적절하게 사용하지 않으면, RO 멤브레인이 손상될 수 있다.

Pre-treatment of water is essential in order to minimise the impact to the RO membranes. Techniques such as deionisation, raw water ultrafiltration, electrolytical scale reduction, water softening, descaling, pre filtration and degasification (can be located between the stages of a double pass RO system) should be considered.

용수 전처리는 RO 멤브레인에 미칠 영향을 최소화하는데 필수적이다. 탈이온화, 원수 한외여과, 전기 분해성 스케일 감소, 연수화, 스케일 제거, 전처리 여과, 탈기 같은 기술(더블 패스 RO 시스템의 스테이지 사이에 위치시킬 수 있다)을 고려한다.

The quality of feed water should be monitored.

공급수의 품질을 모니터링한다.

RO Membranes:

RO 멤브레인:

RO membranes should be robust enough to permit routine high temperature sanitisation along with routine chemical sanitisation.

RO 멤브레인은 충분히 견고하여 일상적인 화학적 위생 처리와 고온 위생 처리가 가능해야 한다.

Systems should be in place to test membranes routinely for any potential integrity breaches that could lead to a significant contamination event, e.g. by in line conductivity monitoring of permeate and monitoring of pressure differential.

멤브레인을 일상적으로 시험하여 중대한 오염으로 이어질 가능성이 있는 완전성 문제를 파악하는 시스템을 갖춘다(예, 차압 모니터링과 투과수의 인라인 전도도 모니터링).

Additional techniques to be considered:

검토 대상 추가 기법:

- Coupled with these further techniques post RO membrane should be considered such as ultra-filtration (known to have an endotoxin reducing capability).
이외에도 RO 멤브레인 이후에 한외여과(엔도톡신 감소 능력이 있는 것으로 알려진 기법) 같은 추가 기법의 구비를 고려한다.
- Use of Double pass RO membranes should be considered as an added assurance of the maintenance of the quality of the water produced.
생산 용수의 품질 유지를 추가적으로 보증하기 위하여, 더블 패스 RO 멤브레인 사용을 검토한다.
- Nanofiltration, electro-deionisation and ultra-filtration.
나노여과, EDI, 한외여과.
- Microfiltration (MF)/Ultrafiltration (UF) offers advantages in that it can remove microorganisms, which are sometimes very difficult to remove by standard techniques. The MF/UF membranes should be made from a chlorine-resistant material designed to allow for routine thermal and chemical sanitisation and flushing.
MF/UF는 표준 기법으로 제거하기 매우 어려운 미생물의 제거가 가능하다는 장점이 있다. 일상적인 가열/화학적 위생 처리와 플러싱이 가능하게, 염소 저항성 재질의 MF/UF 멤브레인을 사용한다.

Total Organic Carbon (TOC):

총유기탄소:

On-line TOC instrumentation must be considered as part of the control strategy and located at various positions within the RO water system as determined through quality risk management principles. The location of on-line TOC should be based on risk assessment.
온라인 TOC 장치를 관리 전략의 한 부분으로 고려하며, 품질 리스크 관리 원칙에 따라 결정하여 RO 용수 시스템의 여러 위치에 설치한다. 온라인 TOC의 위치는 리스크 평가 결과를 토대로 정한다.

Locations to consider:

검토 대상 위치:

- Feed water monitoring – assess for seasonal or unanticipated quality changes that could negatively impact the pre-treatment system capabilities or cause a significant increase in membrane fouling.

공급수 모니터링 - 전처리 시스템의 능력에 부정적인 영향을 미치거나 멤브레인 파울링의 중대한 증가를 유발할 가능성이 있는, 계절적 품질 변화나 예상치 못한 품질 변화를 평가한다.

- Monitoring downstream of pre-treatment – can aid with verification of satisfactory equipment operation and aid as an advanced warning of degradation of the pre-treatment systems.

전처리 다운스트림 단계 모니터링 - 설비가 적합하게 운전됨을 확인하고, 전처리 시스템의 기능 저하를 조기에 파악하는데도 도움이 된다.

- Monitoring post RO membrane and UV lights – can aid with detection of compromised membranes or the need for UV lamp replacement.

RO 멤브레인과 UV 등 이후 모니터링 - 멤브레인 훼손이나 UV 램프 교체 필요성을 파악하는데 도움이 된다.

- Monitoring post final treatment step to verify acceptable water quality prior to delivery to the storage tank. TOC meters are often located on the return loop of the distribution system, prior to recirculation back to the storage tank.

최종 처리 단계 이후 모니터링: 저장 탱크로 넘기기 전에 용수 품질이 적합한지 확인. 분배 시스템의 리턴 루프(저장 탱크로 다시 들어가기 이전)에도 TOC 장치를 설치한다.

System design should be such that there is an option to divert through a recirculation system back through part or all of the pre-treatment process, or to drain when the final quality of the water produced is outside the acceptable limits. This should also result in reporting under the pharmaceutical quality system so that the frequency of such excursions can be monitored and also the root cause investigated appropriately.

재순환 시스템을 통해 전처리 공정의 전부 또는 일부를 다시 거치게 하거나 생산된 용수의 최종 품질이 허용 기준을 벗어나는 경우에는 배수를 시키는 방안을 갖추어 시스템을 설계한다. 그와 같은 상황이 발생하는 경우에는 제약 품질 시스템에 따라 보고하여, 일탈

발생 빈도를 모니터링하고 근본 원인을 적절하게 조사한다.

When on-line TOC systems downstream of the final purification stage fail, robust corrective measures should be put in place that will assure the ongoing quality of the water produced (e.g. at-line measurement with a mobile lab-TOC system, replacement TOC system, sampling for offline TOC measurement).

최종 정제 단계의 다운스트림에 위치한 온라인 TOC 시스템에 문제가 생기는 경우, 생산 용수의 지속적 품질 보증을 위하여 견고한 시정 대책을 구비한다(예, 모바일 랩-TOC 시스템을 활용한 오프라인 측정, 대체 TOC 시스템, 오프라인 검체 채취와 TOC 측정).

Appropriate alert levels should be established based on the data generated during the system performance throughout the qualification phases and commensurate with operating capabilities of the system. Alerts should be reassessed routinely to enable, where possible, a re-evaluation of those control limits. Increasing of such limits is not good practice and may mask a failing system. Routine review of the TOC data is required with appropriate action to adverse trends or when out of control signals are detected.

적격성평가 단계에서 시스템 운영 시에 확보한 데이터를 토대로 하고, 시스템의 운전 능력을 고려해 경고 수준을 적절하게 확립한다. 경고 정보를 일상적으로 재평가하여, 가능하면 관리 기준을 재평가한다. 이와 같은 기준을 높이는 것은 좋은 방법이 아니며, 시스템의 문제가 숨겨질 수 있다. TOC 데이터를 일상적으로 검토하고 관리 수준을 벗어나는 시그널이 감지되거나 이상 경향이 파악되는 경우에 적절한 조치를 취한다.

Conductivity:

전도도:

On-line conductivity measurement should be considered as part of the control strategy and be installed at various locations within the RO system as determined based on quality risk management principles. The location of these meters should take account of the locations specified above under TOC but should also consider the monitoring of RO permeate in order to aid with determination and trending of percentage rejection from the system in operation. Changes in rejection percentages can be an indication of membrane failure, seal failure, improper pH, feed pressure issues and increased scaling or fouling.

온라인 전도도 측정을 관리 전략의 한 부분으로 고려하며, 품질 리스크 관리 원칙에 따라 결정하여 RO 시스템의 여러 위치에 설치한다. 앞서 TOC 항목에서 설명한 위치를 고려하여

전도도 측정 장치의 위치를 결정하되, 시스템 운전 시의 제거율과 경향을 파악하기 위해 RO 투과수의 모니터링도 고려하여 정한다. 제거율의 변화는 멤브레인 이상, 밀봉 이상, 부적절한 pH, 공급 압력 문제, 스케일링 또는 파울링 증가를 의미할 수 있다.

Trend data should be reviewed routinely in order to determine the potential for deterioration in the system. When on-line conductivity systems identify a failing result for the water tested, robust corrective measures should be put in place that will assure the ongoing quality of the water produced.

경향 데이터를 일상적으로 검토하여 시스템의 품질 저하 가능성을 파악한다. 온라인 전도도 시스템으로 용수를 시험한 결과가 부적합이면, 생산 용수의 지속적 품질 보증을 위하여 견고한 시정 대책을 구비한다.

Sanitisation:

위생 처리:

The system should be designed to allow for routine sanitisation. The frequency should be determined based on quality risk management principles and on the data gathered during the qualification of the system.

일상적인 위생 처리가 가능하게 시스템을 설계한다. 품질 리스크 관리 원칙과 시스템 적격성평가 시에 확보한 데이터에 근거하여 주기를 정한다.

Monitoring of the flora in the system must be considered to allow adaptation of the sanitisation procedure, based on the efficacy of the sanitising procedures to the concerned microorganisms.

관련 미생물에 대한 위생 처리 절차의 유효성을 바탕으로, 시스템의 미생물 군집 모니터링 결과를 고려해 위생 처리 절차를 조정한다.

Sampling must take place downstream of softeners and carbon filters, the sanitisation procedure must be shown to control the microorganism level so that it doesn't proliferate above feed water levels.

연수화기와 카본 필터의 다운스트림에서 검체를 채취하고, 위생 처리 절차가 미생물 수준을 적절하게 관리하여 공급수 수준 이상으로 증식되지 않음이 증명되어야 한다.

The distribution and storage systems should be designed as to permit routine thermal

sanitisation and/or routine chemical sanitisation and in accordance with other good engineering design practice to minimise areas of reduced flow. The RO membranes are currently not designed to withstand pressurised steam, but those that are capable of withstanding high temperatures are available and should be utilised in order to allow for routine high temperature flush through the system in conjunction with routine chemical sanitisation.

일상적인 가열 위생 처리 및/또는 일상적인 화학적 위생 처리가 가능하고, 유속 감소 지역을 최소화할 수 있게 기타 우수 엔지니어링 디자인 기준에 따라, 분배 및 저장 시스템을 설계한다. RO 멤브레인이 현재는 가압 스팀을 견딜 수 있게 설계되지 않지만, 고온을 견딜 수 있는 것이 있으며, 일상적인 화학적 위생 처리와 함께 시스템 전체적으로 일상적인 고온 플러싱을 하기 위해 이러한 RO 멤브레인을 사용해야 한다.

The following chemical sanitising agents are examples that should be considered as part of the control strategy: peracetic acid, sodium hypochlorite, hydrogen peroxide. Appropriate contact times need to be established.

관리 전략의 한 부분으로 고려해야 하는 화학적 위생 처리 물질의 예는 다음과 같다. 과초산, 차아염소산나트륨, 과산화수소. 접촉 시간을 적절하게 설정할 필요가 있다.

Use of ozonation should also be considered as a sanitising agent, into the design of such a system. Ozone is an even stronger oxidizing agent than chlorine and it decomposes readily. The resistance of the materials of construction against ozone must be considered. Usually, stainless steel is employed; it is unlikely that a distribution system with non-stainless steel components would be acceptable. Ozone can eliminate a wide variety of inorganic and organic materials and aid with maintaining an appropriate level of microbiological control. De-ozonation must be performed carefully to protect the user points against oxidizing substances during production; especially plastics in contact with the ozonated water such as diaphragms of valves and seals (TC-connections, measuring instruments). These should be made of an ozone resistant material (e.g. PTFE), ultraviolet irradiation is typically utilised for this purpose.

오존을 위생 처리 물질로 사용하는 방법을 검토하고 시스템 디자인에 반영한다. 오존은 염소보다 더 강력한 산화제이고 용이하게 분해된다. 재료의 오존 저항성을 고려해야 한다. 일반적으로 스테인리스스틸을 사용한다. 스테인리스스틸 재질이 아닌 컴포넌트가 있는 분배 시스템은 적절하다고 볼 수 없다. 오존은 다양한 종류의 무기물과 유기물을 제거할 수 있으며, 적절한 수준의 미생물 관리를 유지하는데 도움이 된다. 생산 시에 산화

성분으로부터 사용 말단을 보호하기 위하여 오존 제거 처리를 실시한다. 특히 실과 밸브의 다이어프램 같이, 오존 처리된 용수와 접촉하는 플라스틱 부분의 보호를 위해 오존 제거 처리를 실시한다(TC-연결 부분, 측정 장치). 이러한 부분은 오존 저항성 재질(예, PTFE)로 제작하며, 일반적으로 자외선 조사 방법을 이 목적으로 사용한다.

4. What approach should be considered for the qualification of such a system?

시스템 적격성평가를 어떤 식으로 해야 하는가?

The approach to system commissioning and qualification should follow good engineering practice. The approach should be developed to provide the necessary evidence that the design of the water system is in line with that intended in order to assure the quality of the water produced during routine operation.

시스템 커미셔닝과 적격성평가는 우수 엔지니어링 기준에 따라 실시한다. 용수 시스템의 디자인이 일상 운전 시에 생산되는 용수의 품질을 보증하기 위해 의도했던 것에 부합한다는 필수적인 증거를 확보할 수 있는 방법을 개발한다.

Performance of the system must be proven over an extended period of time and the sampling programme employed must be sufficiently robust to take account of this.

장기간에 걸쳐 시스템의 성능이 증명되어야 하고, 이러한 점을 고려하여 검체 채취 프로그램을 충분히 견고하게 설정한다.

Maximum time limits for the RO membranes usage should be established. Qualification should consider destructive analysis of RO membranes to ensure the absence of biofilm, or any surface that cannot be visually inspected regularly.

RO 멤브레인의 최대 사용 기간을 설정한다. 적격성평가 시에 정기적으로 시각 검사를 할 수 없는 표면, 또는 바이오필름이 없음을 확인하기 위한 RO 멤브레인의 파괴 분석을 고려한다.

The initial validation period of the water system where testing is carried out on all points should demonstrate that the system is operating as designed.

용수 시스템의 최초 밸리데이션 시에 모든 포인트에서 시험하며, 이때 시스템이 설계대로 운전됨이 증명되어야 한다.

Similarly, subsequent phases of system validation should be robust and capture significant

data to verify ongoing capability of the system.

마찬가지로 시스템 밸리데이션의 다음 단계도 견고하게 진행하고, 시스템의 지속적 능력을 확인할 수 있는 주요 데이터를 확보해야 한다.

5. What type of sampling regime should be employed during qualification and during operation?

적격성평가와 운전 시에 어떤 검체 채취 방법을 채택해야 하는가?

The details provided here are for guidance only. The execution of a sampling regime and qualification strategy should take account of quality risk management principles and the sampling regime during the initial stages of qualification should take account of the critical points within the system and employ quality risk management principles. Examples of such locations to consider include:

여기서 설명하는 세부 사항은 참고용이다. 품질 리스크 관리 원칙을 고려하여 검체 채취와 적격성평가 전략을 실행하며, 최초 적격성평가 단계의 검체 채취 방법은 시스템의 핵심 포인트를 고려하고 품질 리스크 관리 원칙에 따라 설정한다. 그와 같은 검체 채취 위치의 예는 다음과 같다.

- Feed/raw water source.
공급수/원수
- Stages of pre-treatment.
전처리 단계
- Pre and post RO membrane.
RO 멤브레인 이전/이후
- Post final purification phase.
최종 정제 단계 이후.
- Storage tank.
저장 탱크.
- All user points.

모든 사용 말단.

- Return loop post final user point.
최종 사용 말단 이후 리턴 루프.

Typically during initial phase, qualification testing of all of the above points should be sampled and tested daily for a specified period of time in order to assure the correct installation and operation of the system.

일반적으로 최초 적격성평가 단계에서는 지정 기간 동안 상기 포인트 전체에서 매일 검체를 채취하여 시험해, 시스템이 정확하게 설치되어 운전되는지 확인한다.

A rationale should be documented to justify the sampling regime employed.
검체 채취 방법의 타당성을 증명하는 근거를 문서화한다.

The next phase of sampling should also take into account the above locations. The sampling frequency should be designed in a manner to assure satisfactory performance of the system over an extended period of time. Typically this is conducted over a year to take account of, for example, seasonal variations associated with feed water supply.

또한 다음 검체 채취 단계에서도 상기 위치를 고려한다. 검체 채취 주기는 장기간에 걸쳐 시스템의 성능이 적합한지 확인할 수 있는 방식으로 설계한다. 일반적으로 예를 들어 공급수와 관련된 계절적 편차를 감안해 1년 동안 실시한다.

During routine operation the sampling regime (frequency and locations) should be designed in a manner to assure satisfactory continued performance of the system and ultimately assure the quality of the water produced.

일상 운전 시의 검체 채취 방법(주기와 위치)은, 시스템 성능의 지속적 적합성과 궁극적으로 생산된 용수의 품질을 보증할 수 있는 방식으로 설계한다.

Daily sampling of the system should be employed for all user points utilised on the day, the return loop as well as consideration of inclusion of points both pre and post the RO membranes.

당일 사용되는 모든 사용 말단과 리턴 루프에서 매일 검체를 채취하고, RO 멤브레인 이전과 이후 포인트도 포함시키는 것을 고려한다.

Volumes sampled for microbiological monitoring should be justified and commensurate to test requirements.

미생물 모니터링을 위한 검체량이 타당함을 증명하고 시험 기준에 부합해야 한다.

6. What testing should be employed during initial qualification and routine operation sampling?

최초 적격성평가와 일상 운전 시에 채취한 검체로 어떤 시험을 해야 하는가?

Testing should be conducted in line with Ph.Eur. Monograph 169 'Water for Injections'.

유럽약전 모노그래프 169 "주사용수"에 따라 시험한다.

Use of rapid microbiological methods should be considered as part of the control strategy to aid with rapid responses to deterioration of the system.

시스템의 성능 저하에 신속히 대응하기 위한 관리 전략의 일환으로, 신속 미생물 시험 방법의 사용을 고려한다.

Article 23 of Directive 2001/83/EC states "...the authorisation holder must, in respect of the methods of manufacture and control...take account of scientific and technical progress..."

디렉티브 2001/83/EC의 제23조에 "허가 보유자는 제조 및 관리 방법과 관련하여 ... 과학/기술의 발전을 고려해야 한다 ..."고 기술되어 있다.

Methods to be considered should include:

다음 방법을 포함하여 검토한다.

- Rapid Endotoxin testing – use of more sensitive and point of use test methods.
신속 엔도톡신 시험 - 민감성이 우수한 사용 말단 시험 방법 사용.
- Quantitative microbiological test methods – in line with Ph.Eur. 5.1.6 monograph 'Alternative Methods for control of Microbiological Quality'.
정량적 미생물 시험 방법 - 유럽약전 모노그래프 5.1.6 "미생물학적 품질 관리를 위한 대체 방법"에 부합하는 방법.
- Conductivity.
전도도

- TOC.

Due consideration should be given to employing alternate methods for the rapid quantitative determination of the contamination levels existing within the water system. The validation of such system should be in line with the above referenced monograph.

용수 시스템의 오염 수준을 정량적으로 신속하게 분석하는 대체 방법의 채택을 신중하게 검토한다. 이와 같은 시스템을 앞서 언급한 모노그래프에 따라 밸리데이션을 한다.

Use of alternative/rapid microbiological test methods should be employed as part of the overall control strategy for the system.

전반적인 시스템 관리 전략의 일환으로 대체/신속 미생물 시험 방법을 채택한다.

Appropriate alert levels should be established based on statistical analysis of data. Trend data should be reviewed routinely and any adverse trend should be appropriately investigated. The review of trend data should not only take account the % alert and % actions occurring but also review of the quantitative and qualitative (identifications) raw data.

데이터의 통계 분석 결과를 토대로 경고 수준을 적절하게 설정한다. 경향 분석 데이터를 일상적으로 검토하고, 이상 경향을 적절하게 조사한다. 경향 분석 데이터의 검토 시에는 경고 비율(%)과 조치 비율(%)을 고려하고, 그리고 정량적/정성적(확인) 기초 데이터도 검토한다.

Alerts should be reassessed routinely to enable, where possible, a tightening of those control limits.

경고 사항을 일상적으로 재평가하여, 가능하면 관리 기준을 강화한다.

Increasing of such limits is not good practice and may mask a failing system.

이와 같은 기준을 높이는 것은 좋은 방법이 아니며, 시스템의 문제가 숨겨질 수 있다.

7. What are the expectations for preventative maintenance on RO systems used for the production of WFI?

WFI 생산용 RO 시스템의 예방적 유지관리에 대한 기대 기준은 무엇인가?

A robust system for preventative maintenance of such systems should be designed as part of a control strategy in order to minimise the risks associated with microbiological and/or by-product proliferation.

미생물 증식이나 부산물 증가와 관련된 리스크를 최소화하기 위하여, 관리 전략의 한 부분으로 WFI 생산용 RO 시스템의 예방적 유지 관리를 위한 시스템을 견고하게 설계한다.

The planned maintenance system should incorporate routine regeneration of pre-treatment systems, replenishment of resin beds (as required), change out of filters, gaskets, seals and RO membranes at a defined frequency or following adverse indicators as well as routine thermal and/or chemical sanitisation of such systems. Detailed inspection checks should be incorporated into the routine planned maintenance to take account of the potential for the formation of biofilm within the system: e.g. Inspection for leaks within the system, inspection of the condition of gaskets and seals.

전처리 시스템의 재생, 수지 베드 보충(필요에 따라), 지정 주기로 또는 이상 지표 발생 이후 필터, 개스킷, 실, RO 멤브레인 교체, 일상적인 가열 및/또는 화학적 위생 처리를 포함하여 유지관리 시스템을 계획한다. 그리고 시스템에 바이오필름이 형성될 가능성을 고려하여, 상세한 검사와 점검 항목을 포함시켜 일상 유지 관리 업무를 계획한다(예, 시스템 내부 누출 검사, 개스킷과 실의 상태 검사).

Performance of the RO membrane(s) should also be assessed as part of the routine planned maintenance approach including determination that the pressures and flow rates are in line with the satisfactory operation of the system in order to maintain the quality of water produced to the appropriate standard.

기준에 부합하는 용수 품질을 유지하기 위해, 압력과 유속이 시스템의 적합한 운전에 적절한지 확인하는 것을 포함하여, 일상 유지 관리 계획의 한 부분으로 RO 멤브레인의 성능도 평가한다.

PART II. BIOFILMS AND CONTROL STRATEGIES

파트 II. 바이오필름과 관리 전략

1. What is a biofilm?

바이오필름이 무엇인가?

Biofilms occur in both natural and industrial settings.

바이오필름은 자연 환경과 산업 환경 모두에서 발생한다.

They can typically be found in air compressor and supply systems, water systems, heat exchangers, RO membranes, ion-exchange resins, piping, O-rings, gaskets and more or less anywhere that an aqueous or moist environment exists.

일반적으로 공기 압축기와 공급 시스템, 용수 시스템, 열교환기, RO 멤브레인, 이온 교환 수지, 파이프, O-링, 개스킷 등 수성 환경이나 습한 환경이 존재하는 어디서나 바이오필름이 발견될 수 있다.

Sites for biofilm formation include all kinds of surfaces: natural materials above and below ground, metals, plastics, medical implant materials—even plant and body tissue. Wherever you find a combination of moisture, nutrients and a surface, you are likely to find biofilm.

지상과 지하의 천연 물질, 금속, 플라스틱, 의료용 이식 물질, 심지어 식물과 인체 조직 등 모든 종류의 표면에서 바이오필름이 형성된다. 습기, 영양 물질, 표면이 조합된 곳이면 어디든지, 바이오필름을 발견할 수 있을 것이다.

They are typically a mass or group of varying species of micro-organisms. They are formed when these organisms adhere to the surface in a moist environment. These in turn secrete extracellular polymeric substances (EPS) that act as an anchor to the surface as well as to other micro-organisms of various species. This in turn allows them to develop complex three-dimensional structures or communities.

바이오필름은 다양한 종의 미생물 집단 또는 군집이다. 미생물이 습한 환경의 표면에 부착되면서 바이오필름이 형성된다. 그리고 바이오필름이 EPS를 분비하는데, 이것이 다양한 종의 다른 미생물과 표면에 지지대 역할을 한다. 이에 따라 복잡한 삼차원적 구조 또는 커뮤니티가 형성된다.

Biofilms typically follow similar routes for formation and spread:

바이오필름의 형성 및 확산 경로는 일반적으로 유사하다.

- Attachment
부착
- Colonisation
집락 형성

- Growth
증식
- Detachment
분리

The development of biofilms on otherwise clean surfaces (i.e., surfaces that are free of organic and inorganic contaminants) proceeds through a 4-step process:

4개 단계를 거치면서 깨끗한 표면(즉, 유기 오염 물질과 무기 오염 물질이 없는 표면)에 바이오필름이 형성된다.

1. Sorption of trace organic and inorganic compounds to form a conditioning film, which may serve as an organism recognition factor in the initial phases of attachment.
미량의 유기 화합물과 무기 화합물이 수착되어 컨디셔닝 필름을 형성하고, 이 필름이 초기 부착 단계에서 미생물 인식 요소로 작용할 수 있다.
2. A reversible primary attachment, mediated by advective transport processes and/or chemotaxis, which is the movement of an organism in response to a chemical gradient.
화학적 구배에 따라 미생물이 이동하는 주화성 및/또는 이류 운반 절차에 의해 가역적 일차 부착이 일어난다.
3. Surface-division also referred to as colonisation.
집락 형성이라고도 부르는 표면 분할.
4. Synthesis of EPS, which stabilises the sessile population.
고착성 집단을 안정화시키는 EPS 합성.

Such biofilm communities can communicate via quorum sensing and in the presence of certain danger or death, induce secretion of protective metabolites within the structure of the biofilm signaling and inducing a form of protection to the layers within the biofilm layer. 이와 같은 바이오필름 커뮤니티는 "쿼럼 센싱"을 통해 서로 커뮤니케이션을 하고, 어떤 위험이나 사멸이 발생하면 바이오필름 구조 내부에 보호성 대사 산물의 분비를 유도하여, 바이오필름 레이어 내부의 여러 층에 신호를 보내 일종의 보호를 유도한다.

Little is understood of the extracellular polymeric substances and metabolites produced by these organisms and also of the cellular debris which remains after cell death. There are no specific Ph.Eur tests specified to test for some of these EPS and metabolites. Some of these include exotoxins and bacteriocins (piocins, colicins) as well as endotoxins (for which a number of test methods are prescribed in the Ph.Eur.).

미생물이 생산하는 EPS와 대사 산물, 그리고 세포 사멸 이후 잔류하는 세포 잔해에 대한 이해가 충분하지 않다. EPS와 대사 산물 시험에 관한 구체적인 기준이 유럽약전에 없다. 이 가운데 일부는 엑소독신과 박테리옌(피옌, 콜리신), 그리고 엔도독신(이에 대하여 여러 가지 시험 방법이 유럽약전에 규정되어 있다)이다.

Current methods of control of bioburden are based on the control of the planktonic organisms present within the system, material or product being tested. Biofilms are typically sessile (attached or fixed) but can also exist in a free flowing form for example during detachment. They can be difficult to identify within a system/process as their presence is usually relatively unknown until such time as an out of specification result occurs. This is because contamination of the water, where part of the biofilm has broken away, may be sporadic and random and therefore not easily detected using "grab" sample techniques.

현재 바이오버든 관리 방법은 시험 대상 제품이나 물질, 시스템에 존재하는 플랑크톤성 미생물의 관리를 토대로 한다. 바이오필름은 일반적으로 고착성(부착 또는 고정)이지만, 예를 들어 분리 단계에서 유리 상태로 존재할 수 있다. OOS 결과가 나올 때까지는 바이오필름의 존재를 모르므로, 시스템/공정에 이와 같은 바이오필름이 있는지 파악하기 어렵다. 바이오필름의 일부가 떨어져 나가 발생하는 물의 오염이 산발적이고 일정하지 않으며, 그러므로 일정 분량의 검체를 채취하여 시험하는 방법으로는 용이하게 검출되지 않기 때문이다.

Therefore, measures should be taken by manufacturers to firstly put in place scientifically justified mechanisms for maintaining biofilm control over such systems and processes then prevent the further formation of such biofilms following proven methods for cleaning and sanitisation.

제조업체는 시스템과 공정의 바이오필름 관리를 위해 우선 과학적으로 타당한 메커니즘을 구축하고, 증명된 세척 및 위생 처리 방법으로 바이오필름의 형성을 방지하기 위한 대책을 마련해야 한다.

2. What approach should be taken to maintain control over systems which can be affected by biofilms?

바이오필름의 영향을 받을 수 있는 시스템을 어떤 방식으로 관리해야 하는가?

A control strategy should be developed to assess the risks associated with the current manufacturing processes and to determine acceptability of existing control measures. The effectiveness of the sampling and testing regimes employed at the site should also be critically assessed in conjunction with the development of a control strategy.

관리 전략을 수립하여 현 제조 공정과 관련된 리스크를 평가하고, 기존 관리 대책의 적합성을 판단한다. 또한 관리 전략의 개발과 함께, 검체 채취 및 시험 방법의 효과를 비판적으로 평가한다.

3. What is a control strategy in the context of biofilm and contamination control?

바이오필름 및 오염 관리와 관련하여 관리 전략을 어떻게 세워야 하는가?

A control strategy should take account of the design of the process, the mechanisms required to be put in place to control and ultimately prevent or minimise the risk of contamination.

공정의 디자인, 오염 리스크를 관리하고 궁극적으로 예방 또는 최소화하기 위해 갖춰야 하는 메커니즘을 고려하여 관리 전략을 수립한다.

Such a strategy requires the following thorough process knowledge and understanding taking account of all aspects of contamination control and prevention, including:

이와 같은 관리 전략을 수립하기 위해서는, 다음 항목을 포함하여 오염 관리 및 예방의 모든 측면을 고려하고 철저한 공정 지식과 이해를 갖춰야 한다.

- Design
디자인
 - Feed water system
공급수 시스템
 - design
디자인
 - quality

품질

- Treatment system design, e.g.
처리 시스템 디자인, 예)
 - turbulent flow
와류
 - no dead legs
데드레그 배제
 - drainage
배수
 - materials of construction and roughness of surfaces (stainless steel, plastics, gaskets, avoidance of rough surfaces and elastomers)
재질 및 표면 거칠기(스테인리스스틸, 플라스틱, 개스킷, 거친 표면 회피, 엘라스토머)
 - welding's
용접
 - air filter (incl. integrity)
공기 필터(완전성 포함)
- Cleaning and sanitation procedures
세척 및 위생 처리 절차
- Water system qualification
용수 시스템 적격성평가
- Personnel qualification/training
작업자 적격성평가/교육훈련
- Raw Materials, e.g.
원료, 예)
 - Water supply
용수 공급
 - Ion exchange materials
이온 교환 물질

- Cleaning and sanitation materials
세척 및 위생 처리 물질
- Control strategy including in-process controls applied to IPC를 포함해 다음 항목의 관리 전략
 - Raw Materials
원료
 - Feed water system
공급수 시스템
 - Treatment system
처리 시스템
- Monitoring systems (qualification/calibration) used in the control strategy
관리 전략의 일부인 모니터링 시스템(적격성평가/교정)
- Preventative maintenance to a standard that will not add significant risk from a contamination view point
오염 관점에서 중대한 리스크를 추가하지 않으며 기준에 부합하는 예방적 유지관리
 - Feed water system
공급수 시스템
 - Treatment system
처리 시스템
 - Premises where the systems are placed
시스템이 설치된 곳
 - Other nearby systems that potentially can contaminate the water systems
용수 시스템을 오염시킬 가능성이 있는 다른 인접 시스템
- Utilities, e.g.
유틸리티, 예)
 - Compressed air
압축 공기
 - Ventilation in the plant
환기

- Robust QMS
견고한 QMS
 - Deviation handling
일탈 처리
 - Root cause analysis (investigations)
근본 원인 분석(조사)
 - CAPA
시정/예방 조치

Contamination control and steps taken to minimise the risk of contamination are a series of successive linked events/measures. Quality Risk Management tools along with scientific judgement can be applied in determining critical control points.

일련의 연속적으로 연계된 이벤트/조치로 오염 관리와 오염 리스크의 최소화를 위한 대책을 구비한다. 과학적 판단과 품질 리스크 관리 도구를 적용하여 중요 관리 포인트를 결정할 수 있다.

A contamination control strategy would integrate all of these measures to ensure a more comprehensive approach is taken with respect to prevention and control of microbiological contamination.

미생물학적 오염의 예방 및 관리와 관련하여 보다 포괄적인 방식을 적용하기 위해, 이 모든 대책을 통합한 오염 관리 전략을 수립한다.

Such a strategy should lead to the introduction of a control programme which is an iterative process taking into account all information throughout the lifecycle of the products and processes.

제품과 공정의 라이프사이클 전체에 걸쳐 모든 정보를 고려해, 반복적인 관리 프로그램을 구축할 수 있는 전략이어야 한다.

4. If a biofilm exists, what steps can be taken to eradicate or remove it?

바이오필름이 존재하는 경우에 바이오필름의 제거 또는 근절을 위해 어떻게 해야 하는가?

The approach to biofilm removal may vary depending upon the complexity of the system and the severity of the biofilm formation.

바이오필름 제거 방법은 시스템의 복잡성과 바이오필름 형성의 심각성에 따라 다양하다.

Thermal inactivation can be an effective way to inactivate a biofilm, but this method will typically require repeated and/or extended elevation of temperature compared to the routine sanitisation cycle. While the utilisation of a hot water flush through systems is considered acceptable in order to minimise the planktonic contaminants and biofilm existing within a system, it is known not to be fully effective in the removal of biofilm mass.

가열 불활화가 바이오필름을 불활화시키는 효과적인 방법일 수 있지만, 일상 위생 처리 사이클과 비교하여 반복적으로 또는 장기간 온도를 높여야 할 것이다. 시스템에 존재하는 바이오필름과 플랑크톤성 오염 물질의 최소화에는 시스템 전체의 열수 플러싱이 적합한 것으로 생각되지만, 바이오필름 덩어리의 제거에 충분히 효과적이라고 보기 어렵다.

Use of chemical sanitising agents should be considered as part of an effective control strategy.

효과적인 관리 전략의 한 부분으로 화학적 위생 처리 물질의 사용을 고려한다.

Use of chemical sanitising agents is an effective method for biofilm removal but introduces the risk of residual chemicals remaining in the water system. Therefore, monitoring should take place after chemical sanitisation to ensure that the chemicals have been removed from the system.

화학적 위생 처리 물질을 사용하는 방법은 바이오필름 제거에 효과적이지만, 용수 시스템에 화학 물질이 잔류할 리스크가 있다. 그러므로 화학 물질이 시스템에서 제거되었는지 확인하는 모니터링을 화학적 위생 처리 이후에 실시해야 한다.

The ideal mode of action of chemical sanitising agents in the context of biofilm is to both penetrate and provide the appropriate kill to the organisms in question. Appropriate velocity during flushing will aid in the removal of debris and chemicals.

바이오필름 제거에 있어서 화학적 위생 처리 물질의 이상적인 작용 방식은, 바이오필름에 침투하여 해당 미생물을 적절하게 죽이는 것이다. 플러싱 시의 적절한 속력은 잔해와 화학 물질 제거에 도움이 된다.

When hot water or chemical sanitising agents are used in this manner it is important to ensure that the systems recirculating or flowing and the sanitising agents utilised are not introduced into a system to exert their mode of action in a passive mechanism. Any approach to biofilm removal needs to be a dynamic approach within the control strategy.

열수 또는 화학적 위생 처리 물질을 이와 같은 방식으로 사용할 때, 시스템 재순환이나 흐름과 사용하는 위생 처리 물질이 수동적인 방식으로 작용하지 않게 하는 것이 중요하다. 바이오필름 제거 방법은 관리 전략에서 동적인 것이어야 한다.

Any physical removal approaches should be used with caution because of the high potential of damaging the surface leading to higher risk of recolonization sites and/or corrosive attack (roughing in the case of stainless steel).

물리적 제거 방법을 주의하여 사용해야 하는데, 표면을 손상시켜 다시 집락을 형성할 가능성이 있는 부위나 부식성 공격(스테인리스스틸인 경우에는 루즈 발생)이 발생할 리스크가 커질 수 있기 때문이다.

Appropriate removal of cellular debris should also be considered, as excessive debris can result in increased levels of endotoxin/exotoxin etc. existing within the system e.g. by emptying and refilling the entire system with fresh water.

또한 과도한 세포 잔해는 시스템의 엔도톡신/엑소톡신 등을 증가시킬 가능성이 있으므로, 세포 잔해의 적절한 제거도 고려해야 한다(예, 시스템 전체를 비우고 새로운 물로 채우는 방법).

Frequent, rotation of disinfectants and detergents and inclusion of sporicidal agents should be considered as part of a robust strategy.

견고한 관리 전략의 한 부분으로, 소독제와 세제의 빈번한 교체와 살포자제 사용을 고려한다.

It should be noted that once a biofilm has been established it may be difficult to remove even using the methods above. Any biofilm removal should be followed by a period of intense monitoring before returning the system to use to ensure that the biofilm has been effectively removed and water quality is consistent with the specification.

일단 바이오필름이 형성되면, 앞서 설명한 방법으로도 바이오필름을 제거하기 어려울 수 있다. 바이오필름을 제거한 다음에, 바이오필름이 효과적으로 제거되었고 용수 품질이 규격에 부합하는지 확인하는 집중적인 모니터링 기간을 거치고 나서, 시스템을 다시 사용한다.

A robust preventative maintenance programme is essential in order to maintain equipment and premises to a standard that will not add significant risk from a contamination viewpoint.

Consider regular inspection of utilities, process equipment and transfer lines for obvious signs of deterioration – O-rings, gaskets, seals – regular inspection and replacement.

오염 관점에서 중대한 리스크를 부가하지 않으며 기준에 부합하게 시설과 설비를 유지관리하기 위해서는, 견고한 예방적 유지관리 프로그램이 필수적이다. 유틸리티, 공정 설비, 이송 라인을 정기적으로 검사하여, 문제의 징후가 있는지 확인하고 O-링, 개스킷, 실 등을 정기적으로 검사하고 교체하는 것을 고려한다.

5. What specific agents can be used as part of a control strategy?

관리 전략의 한 부분으로 사용할 수 있는 물질로는 어떤 것이 있는가?

Examples include sodium hypochlorite, hydrogen peroxide/peracetic acid solutions, sodium hydroxide. Appropriate contact times need to be established.

차아염소산나트륨, 과산화수소/과초산 용액, 수산화나트륨을 예로 들 수 있다. 적절한 접촉 시간을 설정할 필요가 있다.

Additionally, preferred passivation chemistry methods can also be considered in the control strategy.

이외에도 바람직한 패시베이션 화학 처리 방법도 관리 전략의 한 부분으로 고려할 수 있다.

Ozonation should be also considered for loop and distribution systems for WFI water. The destruction of ozone can be done by UV irradiation/treatment.

또한 WFI 용수 루프와 분배 시스템의 오존 처리도 고려한다. UV 조사/처리로 오존을 파괴할 수 있다.

Use of thermal sanitisation where possible should also be considered. Generally temperatures above 75°C should be utilised.

가능한 경우에는 가열 위생 처리 방법도 고려한다. 일반적으로 75°C 이상의 온도를 적용한다.

An approach that utilises a minimum of a double-edged approach should be considered, e.g. thermal sanitisation in conjunction with a chemical sanitisation at a set frequency based on robust risk-assessment.

최소한 두 가지 방법을 조합해 사용한다(예, 견고한 리스크 평가 결과를 토대로 설정한 주기에 따라 화학적 위생 처리와 연계하여 가열 위생 처리 실시).

6. Are there any additional measures which should be considered in order to increase the probability of detecting the presence of biofilms?

바이오필름 감지 확률을 높이기 위해 고려해야 할 추가 대책은 무엇인가?

A robust sampling plan is a requirement. Such a sampling plan forms part of the assessment of the effectiveness of the control strategy employed to minimise such risks of biofilm and general contamination issues. Each potential source of contamination should be incorporated into such a sampling regime. Ongoing evaluation to determine the appearance of an adverse trend should be performed, however, the seasonal variation that occurs can only be determined during the annual trend assessment. The effectiveness of an environmental monitoring programme should be formally assessed at minimum on an annual basis.

견고한 검체 채취 계획을 갖춰야 한다. 이와 같은 검체 채취 계획은 바이오필름 리스크와 전반적인 오염 문제를 최소화하기 위해 채택한 관리 전략의 효과를 평가하는데 한 부분을 차지한다. 잠재 오염원 각각을 검체 채취 절차에 포함시킨다. 지속적으로 평가하여 이상 경향을 파악한다. 하지만 계절적 편차는 연간 경향 평가 시에만 파악할 수 있다. 환경 모니터링 프로그램의 효과를 최소한 연간 단위로 공식적으로 평가한다.

Sampling programmes for water systems should take account of the quality of the water supply to the system as well as assessing points throughout water generation. Water quality is best assessed through a pre-determined, systematic approach. The loop return should be sampled each day of use of the system in order to provide additional assurance of the quality of water utilised in the manufacturing processes. All points should be sampled on a rotational basis to ensure that the entire system user points are sampled at least once per week.

공급수의 품질을 고려하여 용수 시스템의 검체 채취 프로그램을 구축하며, 용수 생산 단계 전체적으로 포인트를 정하여 평가한다. 사전에 체계적인 방법을 규정해 용수 품질을 평가한다. 시스템을 사용할 때는 매일 루프 리턴에서 검체를 채취하여, 제조 공정에 사용된 용수의 품질을 추가적으로 보증한다. 모든 포인트에서 돌아가며 검체를 채취해, 시스템 전체의 사용 말단에서 적어도 주 1회 검체를 채취하도록 한다.

Routine identification of contaminants isolated during monitoring activities is critical in order to ascertain if there is any shift or change in the flora present within a facility or if certain

specific species become more prevalent.

시설에 존재하는 집락이 변했는지, 또는 주요 집단으로 자리 잡은 특정 미생물 종이 있는지 확인하려면, 모니터링 과정에서 분리된 오염 미생물의 동정이 중요하다.

Use of more sensitive endotoxin detection methods should also be taken into account. Alert levels should be set based on the capability of the system and any change or adverse trend should be appropriately investigated.

또한 민감성이 좋은 엔도톡신 검출 방법도 고려해야 한다. 시스템의 능력을 토대로 경계 수준을 설정하며, 변화 또는 이상 경향이 발견되는 경우에는 적절하게 조사한다.

The frequency of trend analysis and use of trend data is critical. The use of rapid microbiological test methods and systems should be considered in order to improve or increase the probability of early detection and allow timely action to be taken.

경향 분석 주기와 경향 분석 데이터의 활용이 중요하다. 조기 감지 확률을 높이거나 개선하고 적시에 조치를 취하기 위해, 신속 미생물 시험 방법과 시스템의 사용을 고려한다.