

고순도 용수 시스템 실사 가이드 (Guide To Inspections of High Purity Water Systems)

gmpeye

Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).

이 문서는 조사관 및 기타 FDA 직원을 위한 참고 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지 않는다.

[목차]

- I. 시스템 디자인(SYSTEM DESIGN)
- II. 시스템 밸리데이션(SYSTEM VALIDATION)
- III. 미생물 기준(MICROBIAL LIMITS)
- IV. 주사용수 시스템(WATER FOR INJECTION SYSTEMS)
- V. 증류기(STILL)
- VI. 열교환기(HEAT EXCHANGERS)
- VII. 저장 탱크(HOLDING TANK)
- VIII. 펌프(PUMPS)
- IX. 파이프(PIPING)
- X. RO(REVERSE OSMOSIS)
- XI. 정제수 시스템(PURIFIED WATER SYSTEMS)
- XIII. 공정 용수(PROCESS WATER)
- XIV. 실사 전략(INSPECTION STRATEGY)

This guide discusses, primarily from a microbiological aspect, the review and evaluation of high purity water systems that are used for the manufacture of drug products and drug substances. It also includes a review of the design of the various types of systems and some of the problems that have been associated with these systems. As with other guides, it is not all-inclusive, but provides background and guidance for the review and evaluation of high purity water systems. The Guide To Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories (May, 1993) provides additional guidance.

이 가이드라인은 완제의약품과 원료의약품 제조에 사용되는 고순도 용수 시스템의 검토와 평가 방법을 주로 미생물학적 측면에서 설명한다. 또한 다양한 유형의 시스템 디자인을 정리하고 이들 시스템과 관련된 문제도 살펴본다. 다른 가이드라인과 마찬가지로 모든 것을 다 설명하지 않으며, 고순도 용수 시스템의 검토와 평가를 위한 가이드라인과 배경 정보를 제시한다. 추가로 "미생물 품질 관리 시험실 실사 가이드(1993년 5월)"를 참조한다.

I. 시스템 디자인(SYSTEM DESIGN)

One of the basic considerations in the design of a system is the type of product that is to be manufactured. For parenteral products where there is a concern for pyrogens, it is expected that Water for Injection will be used. This applies to the formulation of products, as well as to the final washing of components and equipment used in their manufacture. Distillation and Reverse Osmosis (RO) filtration are the only acceptable methods listed in the USP for producing Water for Injection. However, in the bulk Pharmaceutical and Biotechnology industries and some foreign companies, Ultra Filtration (UF) is employed to minimize endotoxins in those drug substances that are administered parenterally.

시스템의 디자인에서 검토해야 할 기본 사항 가운데 하나는 제조되는 제품의 종류이다. 발열성 물질이 문제가 되는 비경구 제품인 경우에는 주사용수(WFI)를 사용해야 할 것이다. 주사용수는 제품 조제 이외에도, 제조 설비와 컴포넌트의 최종 세척에도 사용된다. USP에는 주사용수 제조 방법으로 증류와 RO 여과가 적절한 방법으로 제시되어 있다. 그러나 벌크 의약품 제조업체와 생명 공학 업체, 일부 외국 업체는 비경구 경로로 투여되는 원료의약품의 엔도톡신 최소화를 위해 UF 방식을 채택하고 있다.

For some ophthalmic products, such as the ophthalmic irrigating solution, and some inhalation products, such as Sterile Water for Inhalation, where there are pyrogen specifications, it is expected that Water for Injection be used in their formulation. However, for most inhalation and ophthalmic products, purified water is used in their formulation. This also applies to topicals, cosmetics and oral products.

안세정액 같은 일부 안과 제품과 무균 흡입액 같은 일부 흡입 제품 등, 발열성 물질 규격이 있는 제품을 조제할 때는 주사용수를 사용해야 할 것이다. 그러나 대다수 흡입 제품과 안과 제품 조제 시에 정제수를 사용한다. 또한 국소 제품과 화장품, 내용 제품에도 정제수가 사용된다.

Another design consideration is the temperature of the system. It is recognized that hot (65 - 80°C) systems are self sanitizing. While the cost of other systems may be less expensive for a company, the cost of maintenance, testing and potential problems may be greater than the cost of energy saved. Whether a system is circulating or one-way is also an important design consideration. Obviously, water in constant motion is less liable to have high levels of contaminant. A one-way water system is basically a "dead-leg".

또 다른 디자인 관련 고려 사항은 시스템의 온도이다. 고온 시스템(65 ~ 80°C)은 자체 위생 처리 기능이 있는 것으로 인정된다. 다른 시스템을 선택하면 비용은 적게 들겠지만, 유지 관리 및 시험 비용과 문제 발생에 따른 비용이 에너지 절약 비용보다 더 클 것이다. 시스템이 순환되느냐, 아니면 단일 방향이나 하는 것도 중요하다. 물이 항상 움직이고 있어야 오염 가능성이 적다. 단일 방향 시스템은 기본적으로 "데드레그"라고 볼 수 있다.

Finally, and possibly the most important consideration, is the risk assessment or level of quality that is desired. It should be recognized that different products require different quality waters. Parenterals require very pure water with no endotoxins. Topical and oral products require less pure water and do not have a requirement for endotoxins. Even with topical and oral products there are factors that dictate different qualities for water. For example, preservatives in antacids are marginally effective, so more stringent microbial limits have to be set. The quality control department should assess each product manufactured with the water from their system and determine the microbial action limits based on the most microbial sensitive product. In lieu of stringent water action limits in the system the manufacturer can add a microbial reduction step in the manufacturing process for the sensitive drug product(s).

마지막으로 가장 중요한 부분은 바람직한 품질 수준 또는 리스크 평가이다. 제품에 따라 용수 품질 기준이 달라질 수 있다. 비경구 제품은 엔도톡신이 없는 매우 순수한 용수를 필요로 한다. 국소 제품과 내용 제품은 덜 순수한 용수를 사용해도 되며 엔도톡신 기준도 없다. 국소 제품과 내용 제품인 경우에도 여러 가지 요인에 따라 용수 품질 기준이 달라진다. 예를 들어 제산제의 보존제는 효과가 크지 않으므로, 보다 엄격한 미생물 기준을 설정해야 한다. 품질 관리 부서는 제조 용수로 제조되는 각 제품을 평가하여 미생물에 가장 민감한 제품을 토대로 미생물 조치 기준을 결정해야 한다. 시스템의 용수 조치 기준을

엄격하게 규정하는 방법 대신, 민감한 의약품의 제조 공정에 미생물 감측 단계를 추가하는 업체도 있다.

II. 시스템 밸리데이션(SYSTEM VALIDATION)

A basic reference used for the validation of high purity water systems is the Parenteral Drug Association Technical Report No. 4 titled, "Design Concepts for the Validation of a Water for Injection System."

고순도 용수 시스템 밸리데이션에 관한 기본적인 참고 문헌은, PDA의 기술 보고서 #4 "주사용수 시스템 밸리데이션을 위한 디자인 개념"이다.

The introduction provides guidance and states that, "Validation often involves the use of an appropriate challenge. In this situation, it would be undesirable to introduce microorganisms into an on-line system; therefore, reliance is placed on periodic testing for microbiological quality and on the installation of monitoring equipment at specific checkpoints to ensure that the total system is operating properly and continuously fulfilling its intended function."

이 문서의 서론에 다음과 같이 기술되어 있다. "적절하게 챌린지를 하여 밸리데이션을 실시하기도 한다. 이때 온라인 시스템에 미생물을 도입하는 것은 바람직하지 않다. 그러므로 미생물 품질을 주기적으로 시험하고 특정 부위에 모니터링 장치를 설치해 전체 시스템이 적절하게 운전되며 예정 기능을 지속적으로 수행하는지 확인한다."

In the review of a validation report, or in the validation of a high purity water system, there are several aspects that should be considered. Documentation should include a description of the system along with a print. The drawing needs to show all equipment in the system from the water feed to points of use. It should also show all sampling points and their designations. If a system has no print, it is usually considered an objectionable condition. The thinking is if there is no print, then how can the system be validated? How can a quality control manager or microbiologist know where to sample? In those facilities observed without updated prints, serious problems were identified in these systems. The print should be compared to the actual system annually to insure its accuracy, to detect unreported changes and confirm reported changes to the system.

밸리데이션 보고서 검토 시에 또는 고순도 용수 시스템의 밸리데이션 시에 고려해야 할 사항이 몇 가지 있다. 인쇄물과 함께 시스템을 기술한 문서가 있어야 한다. 공급수부터 사용 말단까지 시스템의 모든 설비가 도면에 표시되어야 한다. 모든 검체 채취 위치와 명칭도 표시되어야 한다. 인쇄물이 없다면, 바람직하지 않은 상태로 간주된다. 인쇄물이 없다면

시스템을 어떻게 밸리데이션할 수 있으며, 품질 관리 매니저나 미생물 전문가가 어디에서 검체를 채취할지 어떻게 알 수 있는가? 최신 인쇄물을 구비하지 않은 업체에서 용수 시스템과 관련하여 중대한 문제가 많이 발견되었다. 인쇄물을 매년 실제 시스템과 비교하여 정확한지 확인하고, 보고되지 않은 변경을 파악하며, 보고된 시스템 변경 사항을 확인해야 한다.

After all the equipment and piping has been verified as installed correctly and working as specified, the initial phase of the water system validation can begin. During this phase the operational parameters and the cleaning/sanitization procedures and frequencies will be developed. Sampling should be daily after each step in the purification process and at each point of use for two to four weeks. The sampling procedure for point of use sampling should reflect how the water is to be drawn e.g. if a hose is usually attached the sample should be taken at the end of the hose. If the SOP calls for the line to be flushed before use of the water from that point, then the sample is taken after the flush. At the end of the two to four week time period the firm should have developed its SOPs for operation of the water system.

모든 설비와 파이프가 올바르게 설치되고 규정된 바에 따라 작동하는지 확인한 다음에, 용수 시스템 밸리데이션 1단계를 시작한다. 이 단계에서는 운전 파라미터와 세척/위생 처리 절차/주기를 정한다. 2~4주 동안 정제 공정의 매 단계 이후와 각 사용 말단에서 매일 검체를 채취한다. 사용 말단의 검체 채취 절차는 용수 사용 방법을 반영하여 정한다. 예를 들어 호스를 연결하여 사용하는 경우에는 호스 끝에서 검체를 채취한다. 용수를 사용하기 전에 라인을 플러싱하도록 SOP에 규정되어 있다면, 플러싱을 한 다음에 검체를 채취한다. 2~4주 기간이 지난 다음에 용수시스템의 운전 SOP를 만들 수 있어야 한다.

The second phase of the system validation is to demonstrate that the system will consistently produce the desired water quality when operated in conformance with the SOPs. The sampling is performed as in the initial phase and for the same time period. At the end of this phase the data should demonstrate that the system will consistently produce the desired quality of water.

시스템 밸리데이션의 2차 단계는 SOP에 따라 가동할 때 바람직한 품질의 용수가 일관되게 생산됨을 증명하는 것이다. 검체는 1차 단계와 마찬가지로 동일 기간 동안 채취한다. 이 단계가 끝나면 바람직한 품질의 용수가 일관되게 생산될 것임을 증명하는 데이터가 확보되어야 한다.

The third phase of validation is designed to demonstrate that when the water system is

operated in accordance with the SOPs over a long period of time it will consistently produce water of the desired quality. Any variations in the quality of the feedwater that could affect the operation and ultimately the water quality will be picked up during this phase of the validation. Sampling is performed according to routine procedures and frequencies. For Water for Injection systems the samples should be taken daily from a minimum of one point of use, with all points of use tested weekly. The validation of the water system is completed when the firm has a full years worth of data.

3차 밸리데이션 단계는 장기간 SOP에 따라 용수 시스템을 가동할 때, 바람직한 품질의 용수가 일관되게 생산될 수 있음을 증명하는 것이다. 시스템 운전이 영향을 주고 결국에는 용수 품질에 영향을 줄 수 있는 공급수의 품질 편차도 이 단계에서 평가한다. 검체 채취는 일상 절차와 주기에 따라 실시한다. 주사용수 시스템인 경우에는 적어도 1개 사용 말단에서 매일 검체를 취하고, 모든 사용 말단에서 1주에 한 번씩 검체를 채취한다. 1년치 데이터를 확보하면 용수 시스템 밸리데이션이 완료된다.

While the above validation scheme is not the only way a system can be validated, it contains the necessary elements for validation of a water system. First, there must be data to support the SOPs. Second, there must be data demonstrating that the SOPs are valid and that the system is capable of consistently producing water that meets the desired specifications. Finally, there must be data to demonstrate that seasonal variations in the feedwater do not adversely affect the operation of the system or the water quality.

위와 같은 밸리데이션 방법이 시스템을 밸리데이션하는 유일한 방법은 아니지만, 용수 시스템 밸리데이션의 필수 요소를 포함한 것이다. 우선 SOP의 근거가 되는 데이터가 있어야 한다. 그리고 SOP가 유효하며 바람직한 규격에 부합하는 용수를 일관되게 생산할 수 있는 시스템임을 증명하는 데이터가 있어야 한다. 마지막으로 공급수의 계절적 편차가 시스템 운전이나 용수 품질에 부정적인 영향을 주지 않는다는 데이터가 있어야 한다.

The last part of the validation is the compilation of the data, with any conclusions into the final report. The final validation report must be signed by the appropriate people responsible for operation and quality assurance of the water system.

밸리데이션의 마지막 부분은 데이터를 취합하고 결론을 도출하여 최종 보고서를 작성하는 것이다. 용수 시스템의 운전과 품질 보증을 책임지는 적절한 자가 최종 밸리데이션 보고서에 서명해야 한다.

A typical problem that occurs is the failure of operating procedures to preclude contamination of the system with non-sterile air remaining in a pipe after drainage. In a

system illustrated as in Figure 1, (below) a typical problem occurs when a washer or hose connection is flushed and then drained at the end of the operation. After draining, this valve (the second off of the system) is closed. If on the next day or start-up of the operation the primary valve off of the circulating system is opened, then the non-sterile air remaining in the pipe after drainage would contaminate the system. The solution is to provide for operational procedures that provide for opening the secondary valve before the primary valve to flush the pipe prior to use.

배수 이후 파이프에 잔류하는 비무균 공기 때문에 시스템이 오염될 수 있으며, 이와 같은 오염을 방지하는 운전 절차를 갖추지 못하는 것이 일반적으로 나타나는 문제이다. 그림 1의 시스템과 같이(아래), 작업이 끝난 다음에 세척기나 호스 연결 부분을 플러싱하고 배수할 때 이와 같은 문제가 흔히 발생한다. 배수한 다음에 이 밸브(시스템의 이차 off)가 닫힌다. 다음 날이나 운전 시작 시에 순환 시스템의 일차 밸브를 열면, 배수 이후 파이프에 잔류해 있던 비무균 공기가 시스템을 오염시킬 수 있다. 이에 대한 해결 방안은 사용하기 전에 일차 밸브 앞의 이차 밸브를 열어 파이프를 플러싱하는 절차를 마련하는 것이다.

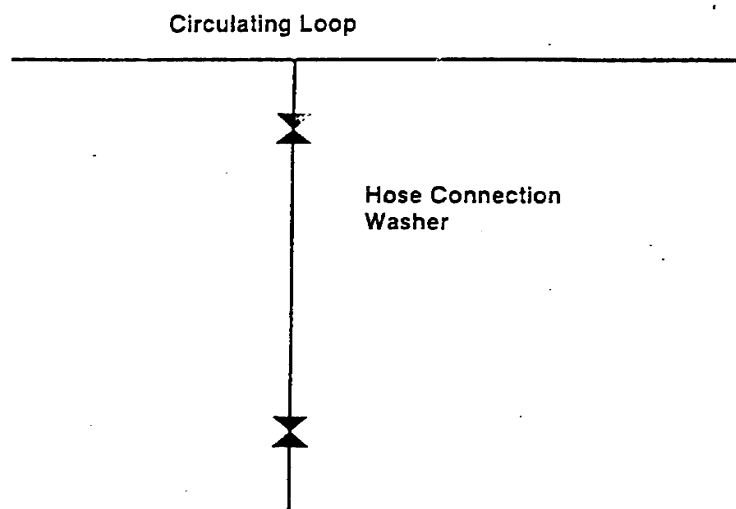


Figure 1

Another major consideration in the validation of high purity water systems is the acceptance criteria. Consistent results throughout the system over a period of time constitute the primary element.

고순도 용수 시스템의 밸리데이션에서 고려해야 할 또 다른 사항은 허용 기준이다. 일정 기간 동안 시스템 전체적으로 결과의 일관성이 중요한 요소이다.

III. 미생물 기준(MICROBIAL LIMITS)

주사용수 시스템(Water For Injection Systems)

Regarding microbiological results, for Water For Injection, it is expected that they be essentially sterile. Since sampling frequently is performed in non-sterile areas and is not truly aseptic, occasional low level counts due to sampling errors may occur. Agency policy, is that less than 10 CFU/100ml is an acceptable action limit. None of the limits for water are pass/fail limits. All limits are action limits. When action limits are exceeded the firm must investigate the cause of the problem, take action to correct the problem and assess the impact of the microbial contamination on products manufactured with the water and document the results of their investigation.

주사용수의 미생물 시험 시에 기본적으로 무균 결과가 나와야 할 것이다. 그러나 검체 채취를 비무균 지역에서 실시하고 실제로 무균적이지 않기 때문에, 검체 채취 오류로 인해 낮은 수준의 미생물이 검출될 수도 있다. FDA는 10 CFU/100 mL 미만을 허용 조치 기준으로 인정한다. 용수 기준은 "적/부" 판정 기준이 아니다. 모든 기준은 조치 기준이다. 조치 기준을 초과하면, 업체는 문제의 원인을 조사하고 문제를 시정하기 위해 조치를 취하며 미생물 오염이 그 용수로 제조된 제품에 미치는 영향을 평가하고 조사 결과를 문서화해야 한다.

With regard to sample size, 100 - 300 mL is preferred when sampling Water for Injection systems. Sample volumes less than 100 mL are unacceptable.

주사용수 검체량은 100 ~ 300 mL 정도가 바람직하다. 100 mL 이하의 검체량은 바람직하지 않다.

The real concern in WFI is endotoxins. Because WFI can pass the LAL endotoxin test and still fail the above microbial action limit, it is important to monitor WFI systems for both endotoxins and microorganisms.

주사용수에서 문제가 되는 것은 엔도톡신이다. 주사용수의 LAL 엔도톡신 시험 결과가 적합해도 상기 미생물 조치 기준을 벗어날 가능성이 있기 때문에, 엔도톡신과 미생물 모두를 모니터링하는 것이 중요하다.

정제수 시스템(Purified Water Systems)

For purified water systems, microbiological specifications are not as clear. USP XXII specifications, that it complies with federal Environmental Protection Agency regulations for drinking water, are recognized as being minimal specifications. There have been attempts by some to establish meaningful microbiological specifications for purified water. The CFTA proposed a specification of not more than 500 organisms per ml. The USP XXII has an action guideline of not greater than 100 organisms per ml. Although microbiological specifications have been discussed, none (other than EPA standards) have been established. Agency policy is that any action limit over 100 CFU/mL for a purified water system is unacceptable.

정제수 시스템은 미생물 기준이 명확하지 않다. EPA의 음용수 규정에 부합하는 USP XXII 기준은 최소 기준에 해당된다. 정제수에 대하여 유의미한 미생물 기준을 설정하려는 시도가 있었다. CFTA는 mL 당 500개 이하의 기준을 제시했다. USP XXII는 mL 당 100개 이하를 조치 기준으로 제시했다. 미생물 기준에 대해 많은 논의가 있었지만, (EPA 기준 이외에는) 확정된 것이 없다. FDA는 정제수 시스템에 대하여 100 cfu/mL 이상의 조치 기준을 적용하는 것은 적절하지 않다고 본다.

The purpose of establishing any action limit or level is to assure that the water system is under control. Any action limit established will depend upon the overall purified water system and further processing of the finished product and its use. For example, purified water used to manufacture drug products by cold processing should be free of objectionable organisms. We have defined "objectionable organisms" as any organisms that can cause infections when the drug product is used as directed or any organism capable of growth in the drug product. As pointed out in the Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories, the specific contaminant, rather than the number is generally more significant.

조치 기준 또는 수준 설정의 목적은 용수 시스템을 관리 상태로 유지하는 것이다. 조치 기준은 전체 정제수 시스템과 이후 완제품 처리 공정과 완제품의 용도에 따라 달라진다. 예를 들어 저온 공정으로 의약품 제조하는데 사용되는 정제수에는 바람직하지 않은 미생물이 없어야 한다. "바람직하지 않은 미생물"은 지정 절차에 따라 의약품 사용할 때 감염을 유발할 가능성이 있는 미생물이나 의약품에서 증식할 수 있는 미생물을 의미한다. "미생물 품질 관리 시험실 실사 가이드"에서 기술한 바와 같이, 일반적으로 숫자보다는 오염 미생물의 특성이 더 중요하다.

Organisms exist in a water system either as free floating in the water or attached to the walls of the pipes and tanks. When they are attached to the walls they are known as biofilm,

which continuously slough off organisms. Thus, contamination is not uniformly distributed in a system and the sample may not be representative of the type and level of contamination. A count of 10 CFU/mL in one sample and 100 or even 1000 CFU/mL in a subsequent sample would not be unrealistic.

미생물은 파이프와 탱크의 벽에 부착하거나 물에 부유하는 방식으로 용수 시스템에 존재한다. 벽에 부착되는 경우에 이를 바이오필름이라 부르며, 여기에서 미생물이 지속적으로 방출된다. 그러므로 시스템에 오염이 균일하게 분포하지 않으며, 검체는 오염의 종류와 수준을 대표하지 못할 수도 있다. 한 개 검체의 시험 결과가 10 cfu/mL이고 다음 검체에서 100 cfu/mL, 심지어 1000 cfu/mL가 나오는 상황이 비현실적인 것은 아니다.

Thus, in establishing the level of contamination allowed in a high purity water system used in the manufacture of a non-sterile product requires an understanding of the use of the product, the formulation (preservative system) and manufacturing process. For example, antacids, which do not have an effective preservative system, require an action limit below the 100 CFU/mL maximum.

그러므로 비무균 제품 제조에 사용되는 고순도 용수 시스템의 허용 오염 수준 설정 시에는 제품의 용도, 조성(보존제 시스템), 제조 공정에 대한 이해가 필요하다. 예를 들어 보존제 시스템이 효과적이지 않은 제산제인 경우에는 100 cfu/mL 이하의 조치 기준이 필요하다.

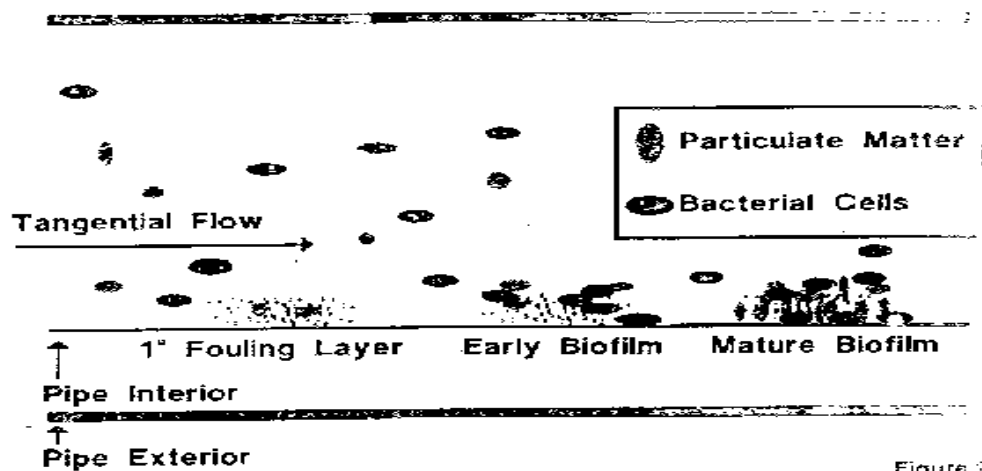


Figure 2

The USP gives some guidance in their monograph on Microbiological Attributes of Non-Sterile Products. It points out that, "The significance of microorganisms in non-sterile pharmaceutical products should be evaluated in terms of the use of the product, the nature of the product, and the potential harm to the user." Thus, not just the indicator organisms

listed in some of the specific monographs present problems. It is up to each manufacturer to evaluate their product, the way it is manufactured, and establish an acceptable action level of contamination, not to exceed the maximum, for the water system, based on the highest risk product manufactured with the water.

USP의 "비무균 제품의 미생물 특성"에 일부 가이드라인이 제시되어 있다. 이에 따르면 "비무균 의약품에서 미생물의 중요성을 제품 용도, 제품 특성, 사용자에게 미칠 위해 가능성 측면에서 평가해야 한다." 따라서 특정 모노그래프에 제시된 지표 미생물만 문제가 되는 것은 아니다. 각 제조업체는 제품과 제조 방법을 평가하고, 해당 용수 시스템으로 만든 용수를 사용해 제조하는 제품 중에서 리스크가 가장 큰 제품을 바탕으로 최대 수준을 넘지 않는 범위에서 허용 조치 기준을 설정해야 한다.

IV. 주사용수 시스템(WATER FOR INJECTION SYSTEMS)

In the review and evaluation of Water For Injection systems, there are several concerns. 주사용수 시스템의 검토와 평가 시에 고려해야 할 것이 몇 가지 있다.

Pretreatment of feedwater is recommended by most manufacturers of distillation equipment and is definitely required for RO units. The incoming feedwater quality may fluctuate during the life of the system depending upon seasonal variations and other external factors beyond the control of the pharmaceutical facility. For example, in the spring (at least in the N.E.), increases in gram negative organisms have been known. Also, new construction or fires can cause a depletion of water stores in old mains which can cause an influx of heavily contaminated water of a different flora.

대다수 증류 설비 제조업체는 공급수 전처리를 권장하며, RO 장치인 경우에 공급수 전처리가 특히 필요하다. 계절 편차와 제조소의 관리 범위를 벗어나는 기타 외적 요인 때문에, 시스템 가동 중에 공급수의 품질이 변동될 수 있다. 예를 들어 봄(적어도 북동부 지역에서)에는 그람 음성 세균이 증가하는 것으로 알려져 있다. 또한 신축이나 화재 시에 본관의 물이 고갈되면서, 다른 미생물 군에 오염된 물이 유입될 수 있다.

A water system should be designed to operate within these anticipated extremes. Obviously, the only way to know the extremes is to periodically monitor feedwater. If the feedwater is from a municipal water system, reports from the municipality testing can be used in lieu of in-house testing.

용수 시스템은 이와 같은 예상 가능한 극한 조건에서도 가동되도록 설계해야 한다. 분명한 것은 주기적으로 공급수를 모니터링해야 극한 상황을 파악할 수 있다는 점이다. 공급수가

수도수인 경우에는 자체 시험 대신 수도 당국에서 시험 데이터를 입수하여 활용할 수도 있다.

V. 증류기(STILL)

Figures 3-5 represent a typical basic diagram of a WFI system. Most of the new systems now use multi-effect stills. In some of the facilities, there has been evidence of endotoxin contamination. In one system this occurred, due to malfunction of the feedwater valve and level control in the still which resulted in droplets of feedwater being carried over in the distillate.

그림 3~5는 대표적인 주사용수 시스템 개략도이다. 신형 시스템은 대부분 다단 증류기를 채택한다. 일부 시설에서는 엔도톡신 오염 증거가 발견되기도 했다. 증류기에 장착된 공급수 밸브와 수위 제어 장치의 오작동 때문에 공급수 일부가 증류물로 이월되어 이와 같은 오염이 발생한 경우가 있었다.

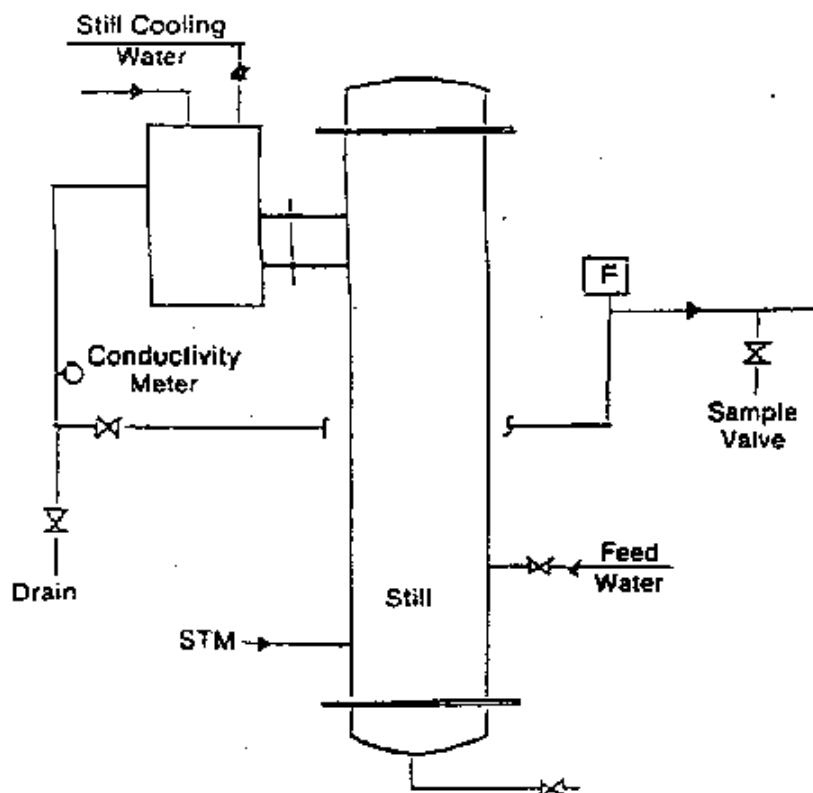


Figure 3

In another system with endotoxin problems, it was noted that there was approximately 50

liters of WFI in the condenser at the start-up. Since this water could lie in the condenser for up to several days (i.e., over the weekend), it was believed that this was the reason for unacceptable levels of endotoxins.

엔도톡신 문제가 발생한 또 다른 시스템에서는, 가동 시점에 약 50리터의 주사용수가 컨덴서에 남아 있었다. 이 물이 며칠 동안(주말 동안) 컨덴서에 있었기 때문에, 엔도톡신이 허용 수준 이상으로 발생했던 것으로 생각되었다.

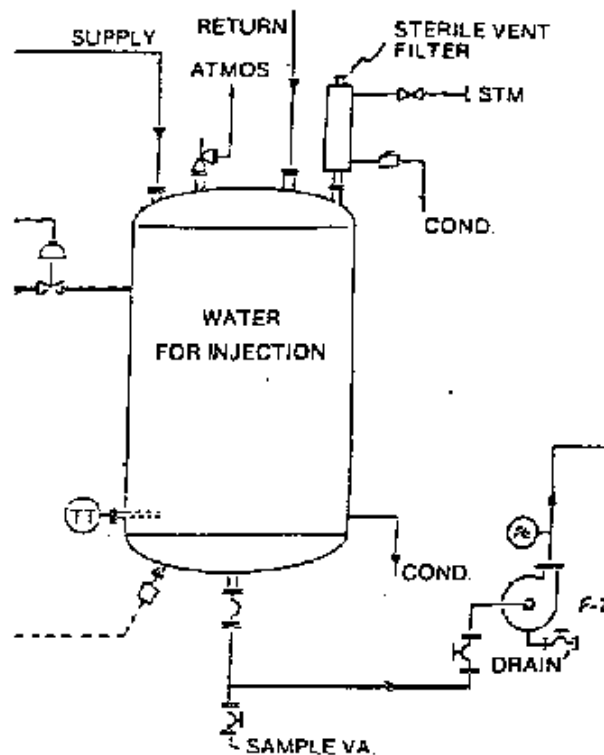


Figure 4

More common, however, is the failure to adequately treat feedwater to reduce levels of endotoxins. Many of the still fabricators will only guarantee a 2.5 log to 3 log reduction in the endotoxin content. Therefore, it is not surprising that in systems where the feedwater occasionally spikes to 250 EU/ml, unacceptable levels of endotoxins may occasionally appear in the distillate (WFI). For example, recently three new stills, including two multi-effect, were found to be periodically yielding WFI with levels greater than .25 EU/ml. Pretreatment systems for the stills included only deionization systems with no UF, RO or distillation. Unless a firm has a satisfactory pretreatment system, it would be extremely difficult for them to demonstrate that the system is validated.

그러나 보다 일반적인 문제는 공급수를 적절하게 처리하여 엔도톡신 수준을 감소시키지

못하는 것이다. 많은 증류기 제작용체는 2.5~3로그 정도의 엔도톡신 함량 감소만 보증한다. 그러므로 공급수의 엔도톡신 수준이 250 EU/mL까지 증가하는 경우에는 증류물(주사용수)의 엔도톡신 함량이 적합하지 않을 수 있다. 일례로 2개의 다단 증류기를 포함하여 최근에 조사한 신설 증류기 3개에서 0.25 EU/mL 이상의 엔도톡신이 함유된 주사용수가 주기적으로 생산되었음이 발견되었다. 증류기의 전처리 시스템으로 탈이온화 시스템만 사용했으며, UF, RO, 증류 장치는 없었다. 만족할만한 전처리 시스템이 없다면, 시스템이 밸리데이션되었음을 증명하기란 매우 어려울 것이다.

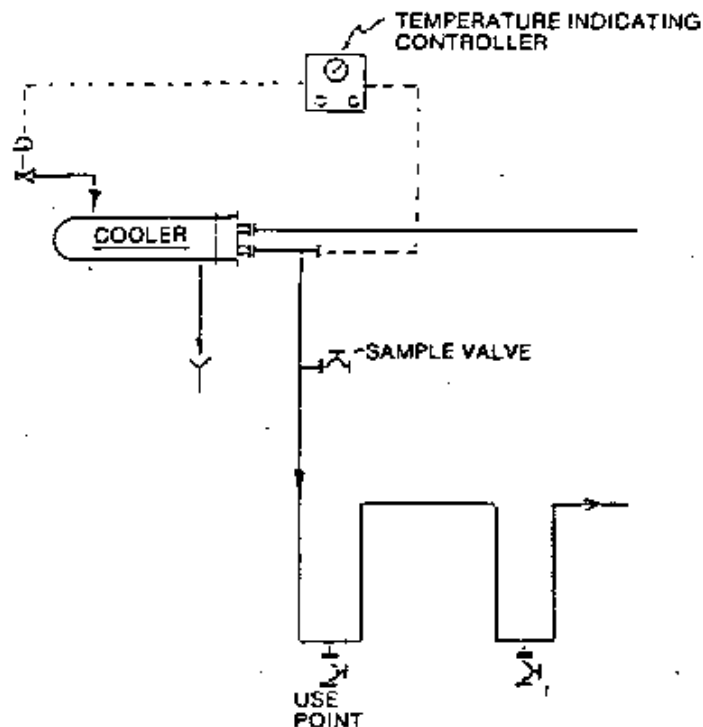


Figure 5

The above examples of problems with distillation units used to produce WFI, point to problems with maintenance of the equipment or improper operation of the system indicating that the system has not been properly validated or that the initial validation is no longer valid. If you see these types of problems you should look very closely at the system design, any changes that have been made to the system, the validation report and the routine test data to determine if the system is operating in a state of control.

위의 예에서 설명한 것과 같은 주사용수 생산용 증류 장치에서 발견된 문제는, 설비 유지관리 문제나 부적절한 시스템 운영을 의미하며, 이는 시스템이 적절하게 밸리데이션되지 않았거나 최초 밸리데이션이 더 이상 유효하지 않다는 뜻이기도 하다. 이와 같은 종류의 문제가 발견되면 시스템 디자인, 시스템 변경, 밸리데이션 보고서, 일상 시험

데이터를 자세히 검토하여 시스템이 관리 상태에 있는지 확인해야 한다.

Typically, conductivity meters are used on water systems to monitor chemical quality and have no meaning regarding microbiological quality.

일반적으로 용수 시스템에 전도도 측정 장치를 설치해 화학적 품질을 모니터링하는데, 미생물학적 품질과 관련해서는 아무 의미가 없다.

Figures 3-5 also show petcocks or small sampling ports between each piece of equipment, such as after the still and before the holding tank. These are in the system to isolate major pieces of equipment. This is necessary for the qualification of the equipment and for the investigation of any problems which might occur.

그림 3~5에는 증류기 이후와 저장 탱크 이전 등 각 설비 사이에 작은 검체 채취 포트 또는 작은 개폐 장치가 표시되어 있다. 이 부분은 시스템에서 주요 설비를 분리시키는 요소이며, 설비의 적격성평가와 문제 조사에 필요하다.

VI. 열교환기(HEAT EXCHANGERS)

One principal component of the still is the heat exchanger. Because of the similar ionic quality of distilled and deionized water, conductivity meters cannot be used to monitor microbiological quality. Positive pressure such as in vapor compression or double tubesheet design should be employed to prevent possible feedwater to distillate contamination in a leaky heat exchanger.

증류기에서 중요한 부분은 열교환기이다. 증류수와 탈이온수의 이온 특성이 유사하기 때문에 전도도 측정 장치로는 미생물학적 품질을 모니터링할 수 없다. 증기 압축이나 이중 튜브시트 디자인처럼 양압을 채택하여 열교환기 누출에 따른 공급수-증류수 오염을 방지해야 한다.

An FDA Inspectors Technical Guide with the subject of "Heat Exchangers to Avoid Contamination" discusses the design and potential problems associated with heat exchangers. The guide points out that there are two methods for preventing contamination by leakage. One is to provide gauges to constantly monitor pressure differentials to ensure that the higher pressure is always on the clean fluid side. The other is to utilize the double-tubesheet type of heat exchanger.

"오염 방지를 위한 열교환기"라는 제목의 FDA "실사자 기술 가이드" 문서에 열교환기 디자인과 관련 문제가 정리되어 있다. 이 가이드는 누출에 의한 오염의 방지 방법을 두

가지 제시했다. 한 가지 방법은 청정 유체 쪽에 항상 고압이 유지되는지 확인하기 위해 차압을 지속적으로 모니터링하는 게이지를 갖추는 것이다. 다른 방법은 이중 튜브 시트 형식의 열교환기를 사용하는 것이다.

In some systems, heat exchangers are utilized to cool water at use points. For the most part, cooling water is not circulated through them when not in use. In a few situations, pinholes formed in the tubing after they were drained (on the cooling water side) and not in use. It was determined that a small amount of moisture remaining in the tubes when combined with air caused a corrosion of the stainless steel tubes on the cooling water side. Thus, it is recommended that when not in use, heat exchangers not be drained of the cooling water.

사용 말단에서 물을 냉각시키는데 열교환기를 사용하는 시스템도 있다. 사용하지 않을 때는 냉수가 순환되지 않는다. (냉수측에서) 배수한 다음에 사용하지 않을 때, 튜빙에 바늘 구멍이 형성된 경우도 있었다. 소량의 습기가 튜브에 남아 있었고 공기와 만나면서 냉수측 스테인리스스틸 튜브가 부식되었던 것으로 밝혀졌다. 그러므로 사용하지 않을 때 열교환기의 냉수를 배수하지 않는 것이 좋다.

VII. 저장 탱크(HOLDING TANK)

In hot systems, temperature is usually maintained by applying heat to a jacketed holding tank or by placing a heat exchanger in the line prior to an insulated holding tank.

고온 시스템인 경우에 단열 저장 탱크 앞의 라인에 열교환기를 배치하거나 재킷이 구비된 저장 탱크에 열을 가하여 온도를 유지한다.

The one component of the holding tank that generates the most discussion is the vent filter. It is expected that there be some program for integrity testing this filter to assure that it is intact. Typically, filters are now jacketed to prevent condensate or water from blocking the hydrophobic vent filter. If this occurs (the vent filter becomes blocked), possibly either the filter will rupture or the tank will collapse. There are methods for integrity testing of vent filters in place.

저장 탱크에서 가장 논란이 되는 부분은 벤트 필터이다. 벤트 필터가 완전한 상태인지 확인하는 필터 완전성 시험 프로그램이 있어야 한다. 일반적으로 필터는 자켓 처리를 하여 응축수나 물이 소수성 벤트 필터를 막지 않게 한다. 벤트 필터가 막히면 필터가 터지거나 탱크가 부서진다. 벤트 필터 완전성 시험을 설치 상태에서 실시하는 방법이 있다.

It is expected, therefore, that the vent filter be located in a position on the holding tank

where it is readily accessible.

그러므로 저장 탱크에서 용이하게 접근할 수 있는 곳에 벤트 필터가 위치해야 한다.

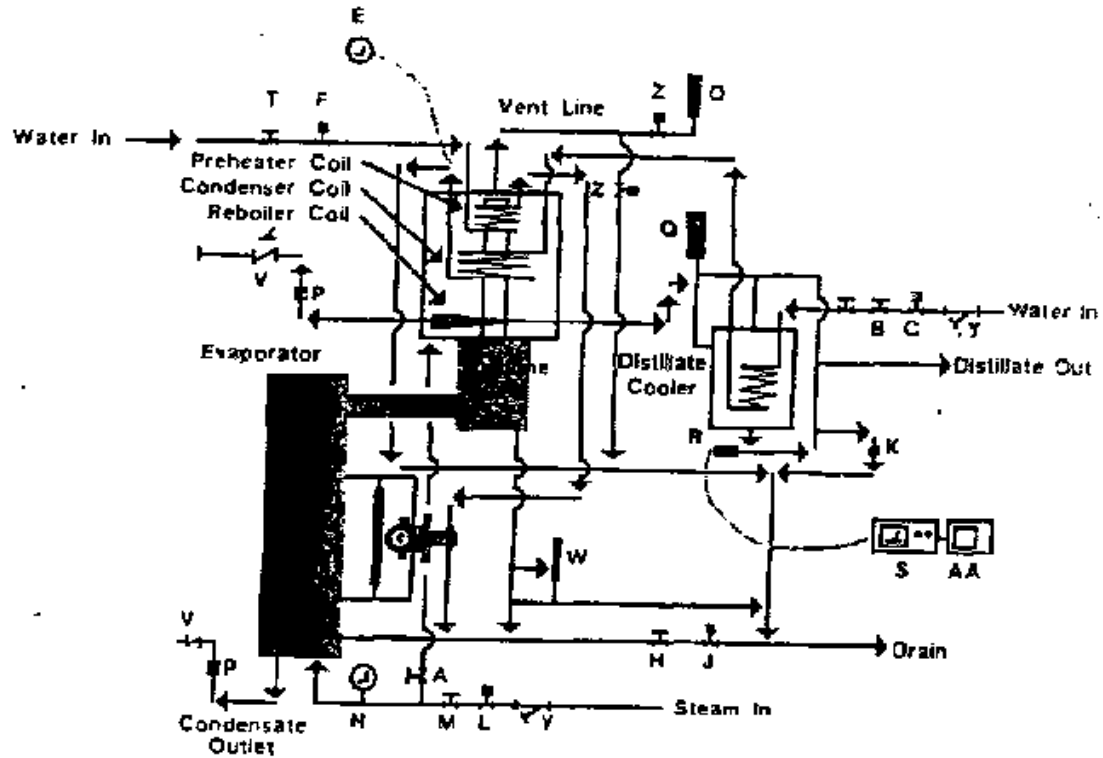


Figure 6

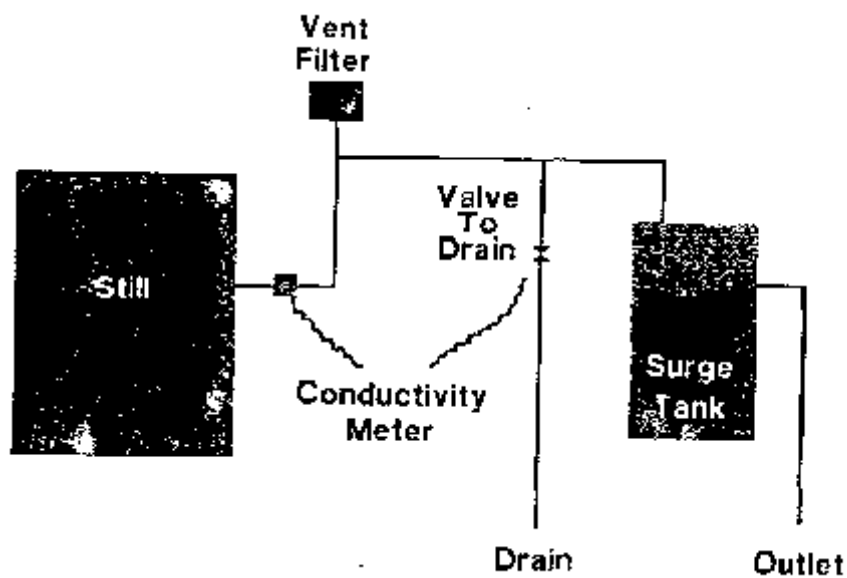


Figure 7

Just because a WFI system is relatively new and distillation is employed, it is not problem-free. In an inspection of a manufacturer of parenterals, a system fabricated in 1984 was observed. Refer to Figure 6. While the system may appear somewhat complex on the initial review, it was found to be relatively simple. Figure 7 is a schematic of the system. The observations at the conclusion of the inspection of this manufacturer included, "Operational procedures for the Water For Injection system failed to provide for periodic complete flushing or draining. The system was also open to the atmosphere and room environment. Compounding equipment consisted of non-sealed, open tanks with lids. The Water for Injection holding tank was also not sealed and was never sampled for endotoxins." Because of these and other comments, the firm recalled several products and discontinued operations.

주사용수 시스템이 상대적으로 새것이고 증류 방식을 채택했다고 해서 문제가 없을 수는 없다. 비경구 제품 제조업체 실사 시에 1984년도에 제작된 시스템을 조사한 적이 있다. 그림 6을 참조한다. 이 시스템을 처음 검토할 때는 약간 복잡해 보였지만 상대적으로 단순한 것이었다. 그림 7은 이 시스템의 개략도이다. 이 제조업체의 실사에서 다음과 같은 문제가 발견되었다. "주사용수 시스템의 운전 절차에 주기적인 완전 플러싱 또는 배수에 관한 것이 없다. 또한 시스템은 외기와 실내 환경에 노출되어 있다. 혼합 설비는 밀봉되지 않고 뚜껑이 구비된 개방형 탱크로 구성되었다. 주사용수 저장 탱크 또한 밀봉되지 않았고 엔도톡신 시험 검체를 채취한 적이 없다." 이 문제와 다른 문제 때문에 그 업체는 여러 제품을 리콜했고 운영을 중단했다.

VIII. 펌프(PUMPS)

Pumps burn out and parts wear. Also, if pumps are static and not continuously in operation, their reservoir can be a static area where water will lie. For example, in an inspection, it was noted that a firm had to install a drain from the low point in a pump housing. *Pseudomonas* sp. contamination was periodically found in their water system which was attributed in part to a pump which only periodically is operational.

펌프가 타기도 하고 부품이 마모되기도 한다. 또한 펌프가 정지 상태이고 연속으로 가동되지 않으면, 펌프의 저수 부분에 물이 정체되어 있을 수 있다. 예를 들어 펌프 하우징의 아래쪽에 배수구를 설치해야 하는 경우가 실사에서 발견되기도 했다. 이 업체의 용수 시스템에서 *Pseudomonas* sp. 균이 주기적으로 검출되었는데, 이는 펌프가 주기적으로 가동되었기 때문이었다.

IX. 파이프(PIPING)

Piping in WFI systems usually consist of a high polished stainless steel. In a few cases, manufacturers have begun to utilize PVDF (polyvinylidene fluoride) piping. It is purported that this piping can tolerate heat with no extractables being leached. A major problem with PVDF tubing is that it requires considerable support. When this tubing is heated, it tends to sag and may stress the weld (fusion) connection and result in leakage. Additionally, initially at least, fluoride levels are high. This piping is of benefit in product delivery systems where low level metal contamination may accelerate the degradation of drug product, such as in the Biotech industry.

주사용수 시스템의 파이프는 일반적으로 상당히 연마한 스테인리스스틸로 구성된다. PVDF 파이프를 사용하기 시작한 업체도 있다. 이러한 종류의 파이프는 추출물이 발생하지 않고 열을 견디는 것으로 알려졌다. PVDF 튜빙에서 주로 문제가 되는 것은, 상당한 지지가 필요하다는 점이다. 튜빙이 가열되면 늘어지면서 용접(융합) 연결 부위에 스트레스가 가해져 누출이 발생할 수 있다. 이외에도 적어도 처음에는 플루오르화물 수준이 높다. 이와 같은 방식의 파이프는 저농도 금속 물질 오염으로도 의약품 분해가 촉진될 수 있는(예, 생명 공학 제품) 제품 전달 시스템에 유용하다.

One common problem with piping is that of "dead-legs". The proposed LVP Regulations defined dead-legs as not having an unused portion greater in length than six diameters of the unused pipe measured from the axis of the pipe in use. It should be pointed out that this was developed for hot 75 - 80°C circulating systems. With colder systems (65 - 75°C), any drops or unused portion of any length of piping has the potential for the formation of a biofilm and should be eliminated if possible or have special sanitizing procedures. There should be no threaded fittings in a pharmaceutical water system. All pipe joints must utilize sanitary fittings or be butt welded. Sanitary fittings will usually be used where the piping meets valves, tanks and other equipment that must be removed for maintenance or replacement. Therefore, the firm's procedures for sanitization, as well as the actual piping, should be reviewed and evaluated during the inspection.

파이프와 관련된 한 가지 일반적인 문제는 "데드레그"이다. LVP 규정안은 "데드레그"를 사용 중인 파이프의 축에서 측정하였을 때 사용하지 않는 파이프 직경의 6배 이상 되는 미사용 부분이 없어야 하는 것으로 규정했다. 이 개념은 75 ~ 80°C의 고온으로 순환하는 시스템에 대한 것이다. 이보다 차가운 시스템(65 ~ 75°C)에서는 길이가 얼마나 되건 파이프에 미사용 부분이나 드롭 부분이 있으면 바이오필름이 형성될 수 있으므로, 가능하면 이런 부분이 없도록 하거나, 아니면 특별 위생 처리 절차를 갖추어야 한다. 제약 용수 시스템에 나사형

피팅을 사용해서는 안 된다. 모든 파이프 연결 부위는 위생 피팅을 갖추거나 버트 용접을 해야 한다. 유지관리나 교체 시에 분리해야 하는 밸브, 탱크, 기타 설비와 파이프가 만나는 곳에는 위생 피팅을 설치해야 한다. 그러므로 업체의 위생 관리 절차와 실제 파이프를 검토하고 평가한다.

X. RO(REVERSE OSMOSIS)

Another acceptable method for manufacturing Water for Injection is Reverse Osmosis (RO). However, because these systems are cold, and because RO filters are not absolute, microbiological contamination is not unusual. Figure 8 shows a system that was in use several years ago. There are five RO units in this system which are in parallel. Since RO filters are not absolute, the filter manufacturers recommend that at least two be in series. The drawing also illustrates an Ultraviolet (UV) light in the system downstream from the RO units. The light was needed to control microbiological contamination.

주사용수 제조에 적합한 또 다른 방법이 RO이다. 그러나 이 시스템은 냉시스템이고 RO 필터가 절대 등급이 아니기 때문에 미생물 오염이 발생할 수 있다. 그림 8은 몇 년 전에 사용되었던 한 시스템이다. 이 시스템에는 5개 RO 장치가 병렬로 배치되어 있다. RO 필터가 절대 등급이 아니기 때문에 필터 제조업체는 최소 2개를 일렬로 연결해 사용할 것을 권고했다. 또한 이 도면에는 RO 장치 하류에 UV 램프가 표시되어 있다. 이 램프는 미생물 오염 관리를 위해 필요했다

Also in this system were ball valves. These valves are not considered sanitary valves since the center of the valve can have water in it when the valve is closed. This is a stagnant pool of water that can harbor microorganisms and provide a starting point for a biofilm.

또한 이 시스템에 볼밸브가 있었다. 이 밸브가 닫힐 때 밸브 중앙 부위에 물이 남으므로 위생 밸브로 볼 수 없다. 이 정체수 부위는 미생물이 모여 바이오필름을 형성하는 출발점을 제공한다.

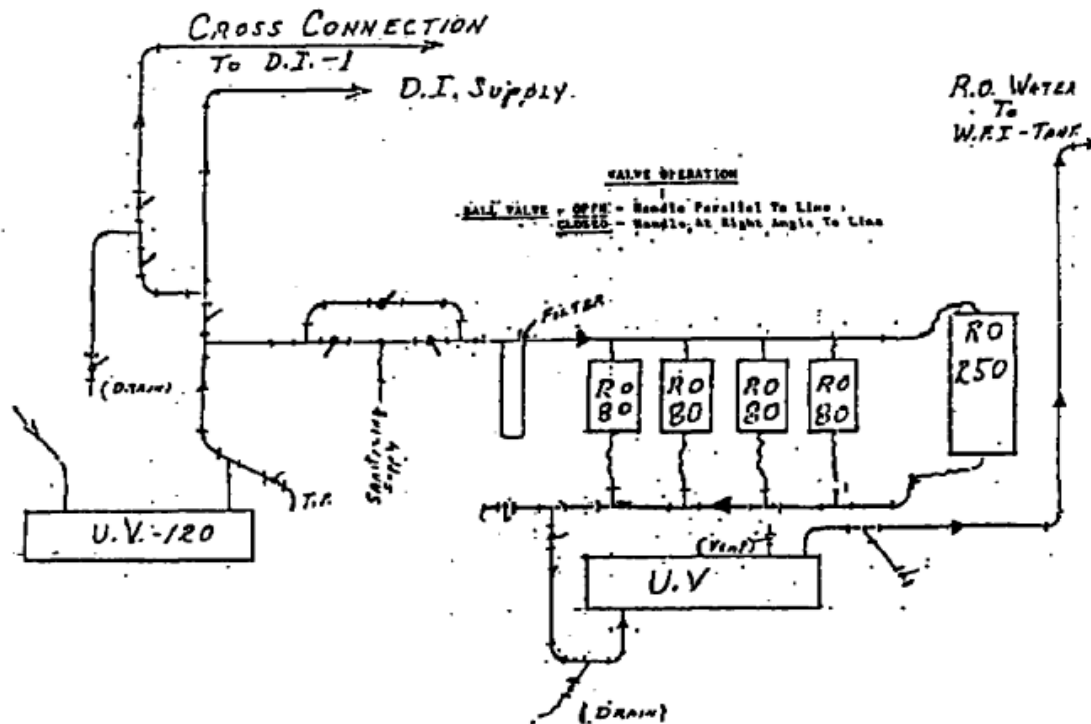


Figure 8

As an additional comment on RO systems, with the recognition of microbiological problems, some manufacturers have installed heat exchangers immediately after the RO filters to heat the water to 75 - 80°C to minimize microbiological contamination.

RO 시스템에 대해 한 마디 더 하면, 미생물 문제를 인식하면서 일부 제조업체가 미생물 오염을 최소화하기 위하여 RO 필터 바로 뒤에 열교환기를 설치해 물을 75 ~ 80°C로 가열하는 방식을 채택했다.

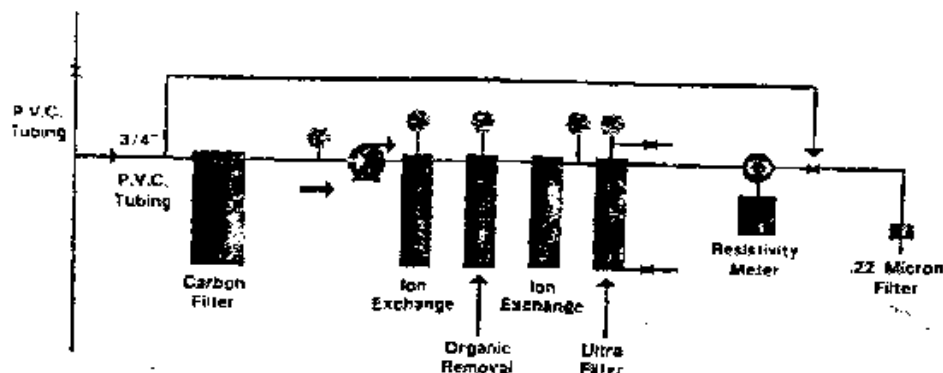
With the development of biotechnology products, many small companies are utilizing RO and UF systems to produce high purity water. For example, Figure 9 illustrates a wall mounted system that is fed by a single pass RO unit.

생명 공학 제품의 발달과 함께 많은 소규모 업체는 RO와 UF 시스템을 사용해 고순도 용수를 생산하고 있다. 예를 들면 그림 9는 싱글 패스 RO 장치를 채택한 벽 설치형 시스템을 보여 준다.

As illustrated, most of these systems employ PVC or some type of plastic tubing. Because the systems are typically cold, the many joints in the system are subject to contamination. Another potential problem with PVC tubing is extractables. Looking at the WFI from a

system to assure that it meets USP requirements without some assurance that there are no extractables would not be acceptable.

그림에서 알 수 있는 바와 같이, 이와 같은 시스템 대다수는 PVC나 기타 플라스틱 종류의 튜빙을 사용한다. 이 시스템은 일반적으로 온도가 낮기 때문에 연결 부위가 오염될 가능성이 있다. PVC 튜빙의 또 다른 문제는 추출물이다. 추출물이 전혀 없음을 보증하지 못한 상태에서 USP 기준에 부합하는 주사용수를 이와 같은 시스템으로 제조한다는 것은 인정되지 않는다.



REVERSE OSMOSIS SYSTEM - BIOTECH FACILITY

DATE	BIOBURDEN (CFU/100 ML)	LAL (EU/ML)
3/10 (9 AM)	1	<.1
3/11 (9 AM)	29	<.1
3/11 (10 AM)	>300	1.0
3/11 (11 AM)	120	<.1
3/11 (12 AM)	115	<.1

Figure 9

The systems also contain 0.2 micron point of use filters which can mask the level of microbiological contamination in the system. While it is recognized that endotoxins are the primary concern in such a system, a filter will reduce microbiological contamination, but not necessarily endotoxin contamination. If filters are used in a water system there should be a stated purpose for the filter, i.e., particulate removal or microbial reduction, and an SOP stating the frequency with which the filter is to be changed which is based on data generated during the validation of the system.

또한 이 시스템은 0.2 마이크론 필터를 사용 말단에 구비하고 있는데, 그 때문에 시스템의

미생물 오염 수준이 가려질 수 있다. 이러한 시스템에서 중요한 부분 가운데 하나가 엔도톡신 문제인데, 필터가 미생물 오염 수준을 낮출 수는 있지만 엔도톡신 오염 수준까지 감소시키지는 못한다. 용수 시스템에 필터를 사용한다면, 필터의 목적(예, 미립자 제거인지 미생물 감소인지)을 명확히 규정하고, 시스템 밸리데이션에서 확보한 데이터에 근거하여 필터 교체 주기를 SOP에 명시해야 한다.

As previously discussed, because of the volume of water actually tested (.1 ml for endotoxins vs. 100ml for WFI), the microbiological test offers a good index of the level of contamination in a system. Therefore, unless the water is sampled prior to the final 0.2 micron filter, microbiological testing will have little meaning.

앞서 설명한 바와 같이 실제로 시험에 사용되는 물의 양(엔도톡신 시험인 경우 0.1 mL, 주사용수는 100 mL)을 감안하면, 미생물 시험을 통해 시스템의 오염 수준을 파악할 수 있다. 그러므로 마지막 0.2 마이크론 필터 전단에서 검체를 취하지 않는다면, 미생물 시험은 의미가 없을 것이다.

At a reinspection of this facility, it was noted that they corrected the deficient water system with a circulating stainless steel piping system that was fed by four RO units in series. Because this manufacturer did not have a need for a large amount of water (the total system capacity was about 30 gallons), they attempted to let the system sit for approximately one day. Figure 9 shows that at zero time (at 9 AM on 3/10), there were no detectable levels of microorganisms and of endotoxins. After one day, this static non-circulating system was found to be contaminated. The four consecutive one hour samples also illustrate the variability among samples taken from a system. After the last sample at 12 PM was collected, the system was resanitized with 0.5% peroxide solution, flushed, recirculated and resampled. No levels of microbiological contamination were found on daily samples after the system was put back in operation. This is the reason the agency has recommended that non-recirculating water systems be drained daily and water not be allowed to sit in the system.

이 제조소의 재실사 시에 4개 RO 장치를 일렬로 연결하여 공급하고 순환식 스테인리스스틸 파이프 시스템을 갖추는 등 용수 시스템의 결함을 시정했음이 확인되었다. 이 제조업체는 많은 용수가 필요하지 않았기 때문에(총 시스템 용량이 약 30 갤런), 이들은 약 하루 동안 시스템 가동을 중단하려 했다. 그림 9에 정리된 바와 같이, 출발점(3월 10일 오전 9시)에 미생물과 엔도톡신이 검출되지 않았다. 하루가 지난 다음에는 이 정적 비순환 시스템이 오염된 것으로 나타났다. 1시간 간격으로 4회 연속으로 검체를 채취하여 시험한 결과, 시험 시점에 따라 큰 차이를 보였다. 오후 12시에 마지막 검체를 채취한 다음에, 시스템을 0.5%

과산화수소 용액으로 다시 위생 처리하고 플러싱을 하고 재순환한 다음에 검체를 채취했다. 시스템을 다시 가동한 이후에는 매일 검체를 채취해 시험했을 때는 미생물 오염이 전혀 발견되지 않았다. 이러한 이유 때문에 FDA는 비순환 용수 시스템인 경우에 매일 배수하고 물이 시스템에 잔류하지 않도록 할 것을 권장한다.

XI. 정제수 시스템(PURIFIED WATER SYSTEMS)

Many of the comments regarding equipment for WFI systems are applicable to Purified Water Systems. One type system that has been used to control microbiological contamination utilizes ozone. Figure 10 illustrates a typical system. Although the system has purported to be relatively inexpensive, there are some problems associated with it. For optimum effectiveness, it is required that dissolved ozone residual remain in the system. This presents both employee safety problems and use problems when drugs are formulated. 주사용수 시스템 설비에 대한 설명 중에서 많은 부분이 정제수 시스템에도 적용된다. 미생물 오염 관리를 위한 한 가지 시스템이 오존을 사용하는 것이다. 그림 10에 일반적인 시스템이 제시되어 있다. 이 시스템은 상대적으로 저렴하지만, 이와 관련된 문제가 몇 가지 있다. 최적의 효과를 위해서는 용존 오존 잔류물이 시스템에 남아 있어야 한다. 이렇게 되면 작업자 안전 문제가 생기며, 또한 의약품을 조제할 때도 문제가 발생한다.

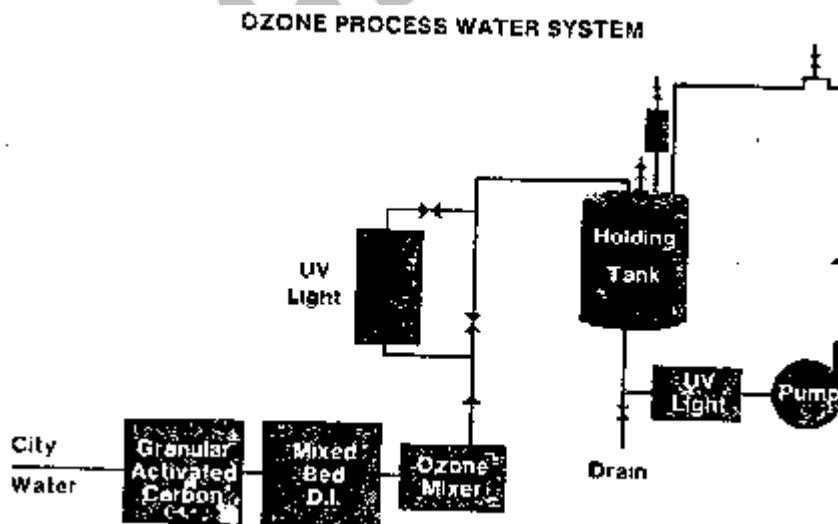


Figure 10

Published data for Vicks Greensboro, NC facility showed that their system was recontaminated in two to three days after the ozone generator was turned off. In an

inspection of another manufacturer, it was noted that a firm was experiencing a contamination problem with *Pseudomonas* sp. Because of potential problems with employee safety, ozone was removed from the water prior to placing it in their recirculating system. It has been reported that dissolved ozone at a level of 0.45 mg/liter will remain in a system for a maximum of five to six hours.

Vicks Greensboro NC 시설의 공표된 데이터에 의하면, 오존 발생기 가동을 중단하고 2~3일 뒤에 시스템이 다시 오염된 것으로 나타났다. 다른 제조업체의 실사에서는 *Pseudomonas* sp. 오염 문제가 발견되었다. 작업자 안전 문제 때문에 재순환하기 전에 물에서 오존을 제거했다. 0.45 mg/L 수준의 용존 오존이 최대 5~6시간 동안 시스템에 잔류하는 것으로 보고되었다.

Another manufacturer, as part of their daily sanitization, removes all drops off of their ozonated water system and disinfects them in filter sterilized 70% isopropyl alcohol. This manufacturer has reported excellent microbiological results. However, sampling is only performed immediately after sanitization and not at the end of operations. Thus, the results are not that meaningful.

또 다른 제조업체는 일일 위생 처리의 일환으로 오존 처리한 용수 시스템에서 모든 드롭을 제거하고 70% 이소프로필 알코올(필터로 멸균 처리)로 소독했다. 이 제조업체는 미생물 시험 결과가 우수한 것으로 보고했다. 그러나 위생 처리 직후에 검체를 채취했고 작업 종료 시에 하지 않았다. 그러므로 이 결과는 의미가 있다고 보기 어렵다.

Figure 11 and Figure 12 illustrate another purified water system which had some problems. Unlike most of the other systems discussed, this is a one-way and not recirculating system. A heat exchanger is used to heat the water on a weekly basis and sanitize the system. Actually, the entire system is a "dead-leg."

그림 11과 12는 일부 문제가 있었던 또 다른 정제수 시스템을 보여 준다. 앞서 설명했던 다른 시스템과 달리, 이 시스템은 단일 방향이며 재순환 시스템이 아니다. 열교환기를 사용해 매주 물을 가열하고 시스템을 위생 처리한다. 실제로 시스템 전체가 "데드레그"이다.

Figure 11 also shows a 0.2 micron in line filter used to sanitize the purified water on a daily basis. In addition to the filter housing providing a good environment for microbiological contamination, a typical problem is water hammer that can cause "ballooning" of the filter. If a valve downstream from the filter is shut too fast, the water pressure will reverse and can cause "ballooning". Pipe vibration is a typical visible sign of high back pressure while passage of upstream contaminants on the filter face is a real problem. This system also

contains several vertical drops at use points. During sanitization, it is important to "crack" the terminal valves so that all of the elbows and bends in the piping are full of water and thus, get complete exposure to the sanitizing agent.

그림 11은 매일 정제수를 위생 처리하기 위해 0.2 마이크론의 인라인 필터가 장착된 시스템을 보여 준다. 미생물 오염에 좋은 환경을 제공하는 필터 하우징 이외에도, 대표적으로는 필터의 "팽창"을 유발할 수 있는 수충격이 문제가 된다. 필터 하류측 밸브가 너무 빨리 닫히면, 수압이 역전되어 "팽창"을 유발할 수 있다. 필터 표면 상류측 오염 물질의 통과가 실제로 문제가 되지만, 파이프 진동은 큰 배압의 시각적 징후에 해당된다. 이 시스템은 또한 사용 말단에 다수의 수직 드롭을 갖추고 있다. 위생 처리 시에 말단 밸브를 "크랙"하여, 파이프의 모든 엘보와 벤드에 물이 채워져 위생 처리제에 완전히 노출되도록 하는 것이 중요하다.

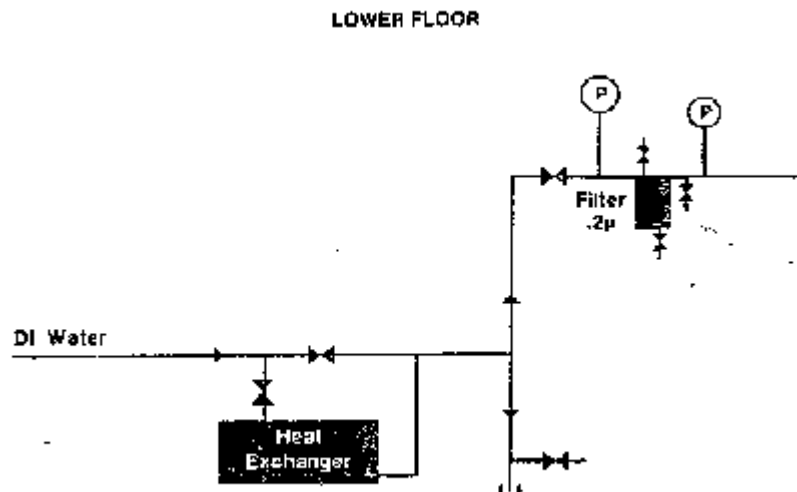


Figure 11

SECOND FLOOR

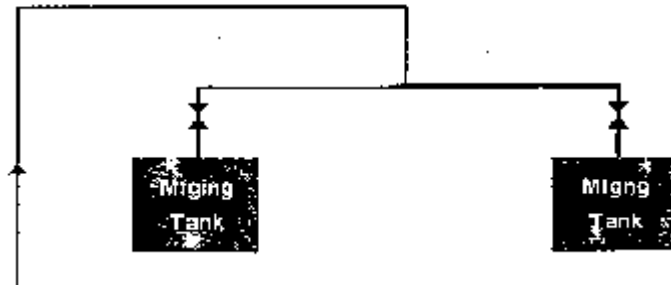


Figure 12

It should be pointed out that simply because this is a one-way system, it is not inadequate. With good Standard Operational Procedures, based on validation data, and routine hot flushings of this system, it could be acceptable. A very long system (over 200 yards) with over 50 outlets was found acceptable. This system employed a daily flushing of all outlets with 80°C water.

단순히 이 시스템이 단일 방향이기 때문에 부적절하다는 것이 아니다. 밸리데이션 데이터에 근거하여 SOP를 제대로 만들고 시스템을 정기적으로 고온 플러싱을 하면 적합할 수 있다. 50개 이상의 배출구가 있는 매우 긴 시스템(200 야드 이상)도 적합했다. 이 시스템을 사용했던 업체는 모든 배출구를 80°C 열수로 매일 플러싱했다.

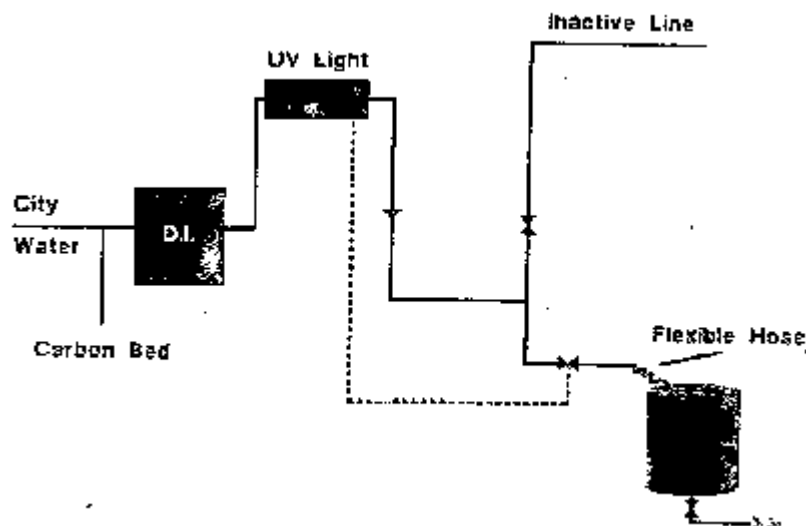


Figure 13

The last system to be discussed is a system that was found to be objectionable. *Pseudomonas* sp. found as a contaminant in the system (after FDA testing) was also found in a topical steroid product (after FDA testing). Product recall and issuance of a Warning Letter resulted. This system (Figure 13) is also one-way that employs a UV light to control microbiological contamination. The light is turned on only when water is needed. Thus, there are times when water is allowed to remain in the system. This system also contains a flexible hose which is very difficult to sanitize. UV lights must be properly maintained to work. The glass sleeves around the bulb(s) must be kept clean or their effectiveness will decrease. In multibulb units there must be a system to determine that each bulb is functioning. It must be remembered that at best UV light will only kill 90% of the organisms entering the unit.

마지막으로 다룰 시스템은 바람직하지 않은 것으로 평가된 것이다. 이 시스템에서 오염 미생물로 발견된 *Pseudomonas* sp.(FDA에서 시험한 결과)가 스테로이드 국소 제품에서도 발견되었다(FDA 시험 결과). 제품은 리콜되었고 경고 공문이 발행되었다. 이 시스템(그림 13)도 단일 방향인데, 미생물 오염 관리에 UV를 사용했다. 이 UV 장치를 물이 필요한 때만 켜다. 그러므로 시스템에 물이 남아 있는 경우가 있다. 이 시스템에 플렉서블 호스가 있는데, 이 호스는 위생 처리가 매우 어려운 것이다. UV 장치가 제대로 작동되게 유지관리해야 한다. 전등 주위의 유리 슬리브를 깨끗하게 유지해야 한다. 그렇지 않으면 효과가 감소된다. 여러 전등을 채택한 장치인 경우, 각 전등이 제대로 기능하는지 확인하는 시스템이 있어야 한다. 또한 UV 장치는 기껏해야 이 장치에 유입되는 미생물 가운데 90%만 죽일 수 있다는 점도 기억해야 한다.

XIII. 공정 용수(PROCESS WATER)

Currently, the USP, pg. 4, in the General Notices Section, allows drug substances to be manufactured from Potable Water. It comments that any dosage form must be manufactured from Purified Water, Water For Injection, or one of the forms of Sterile Water. There is some inconsistency in these two statements, since Purified Water has to be used for the granulation of tablets, yet Potable Water can be used for the final purification of the drug substance.

현재 USP 통칙(4페이지)에 따르면 원료의약품을 음용수로 제조할 수 있다. 또한 모든 제제를 정제수, 주사용수, 또는 기타 형태의 무균 용수 가운데 하나로 제조해야 한다고 기술되어 있다. 이 두 부분은 일관성이 없어 보인다. 정제 과립 공정에 정제수를 사용해야 하지만, 원료의약품의 최종 정제 시에 음용수를 사용할 수 있기 때문이다.

The FDA Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals comments on the concern for the quality of the water used for the manufacture of drug substances, particularly those drug substances used in parenteral manufacture. Excessive levels of microbiological and/or endotoxin contamination have been found in drug substances, with the source of contamination being the water used in purification. At this time, Water For Injection does not have to be used in the finishing steps of synthesis/purification of drug substances for parenteral use. However, such water systems used in the final stages of processing of drug substances for parenteral use should be validated to assure minimal endotoxin/microbiological contamination.

FDA의 "BPC 실사 가이드"에는 원료의약품, 특히 비경구 제품 제조용 원료의약품의 제조에 사용되는 용수의 품질에 대한 사항이 기술되어 있다. 이들 원료의약품의 미생물 및/또는 엔도톡신 오염 수준이 상당히 높았는데, 이는 정제 공정에 사용된 용수가 오염되었기 때문이다. 비경구 제품 제조용 원료의약품의 합성/정제 공정 가운데 최종 단계에 주사용수를 사용할 필요는 없다. 그러나 비경구용 원료의약품의 마지막 공정 단계에 사용될 용수 시스템을 밸리데이션하여 최소 수준의 엔도톡신/미생물 오염을 보증해야 한다.

In the bulk drug substance industry, particularly for parenteral grade substances, it is common to see Ultrafiltration (UF) and Reverse Osmosis (RO) systems in use in water systems. While ultrafiltration may not be as efficient at reducing pyrogens, they will reduce the high molecular weight endotoxins that are a contaminant in water systems. As with RO, UF is not absolute, but it will reduce numbers. Additionally, as previously discussed with other cold systems, there is considerable maintenance required to maintain the system.

벌크 원료의약품 제조업체, 특히 비경구 등급 원료의약품 제조업체는 일반적으로 용수 시스템에 UF와 RO 시스템을 채택하고 있다. UF 방식은 발열성 물질 감소에 효과적이지 않지만, 용수 시스템에 오염된 고분자 엔도톡신은 감소시킬 수 있다. RO처럼 UF도 절대 등급이 아니지만, 수치를 감소시킬 수 있다. 이외에도 기타 냉시스템에 대해 앞서 설명한 바와 같이, 이와 같은 시스템인 경우에 상당한 유지관리가 필요하다.

For the manufacture of drug substances that are not for parenteral use, there is still a microbiological concern, although not to the degree as for parenteral grade drug substances. In some areas of the world, Potable (chlorinated) water may not present a microbiological problem. However, there may be other issues. For example, chlorinated water will generally increase chloride levels. In some areas, process water may be obtained directly from neutral sources.

비경구용이 아닌 원료의약품 제조하는 경우에도, 비경구 등급 원료의약품에 대한 정도는 아니지만, 여전히 미생물 관련 문제가 있다. 음용수(염소 처리)에 미생물 문제가 없는 국가도 있다. 하지만 다른 문제가 있을 수 있다. 예를 들어 염소를 처리한 물은 일반적으로 염소 함량을 증가시킨다. 공정 용수를 확실하지 않은 곳에서 확보하는 경우도 있다.

In one inspection, a manufacturer was obtaining process water from a river located in a farming region. At one point, they had a problem with high levels of pesticides which was a run-off from farms in the areas. The manufacturing process and analytical methodology was not designed to remove and identify trace pesticide contaminants. Therefore, it would seem that this process water when used in the purification of drug substances would be unacceptable.

농사 지역에 위치한 강에서 공정 용수를 확보했던 제조업체를 실사한 적이 있다. 주변 농가에서 흘러 나온 살충제 농도가 굉장히 높았다. 또한 제조 공정과 분석 방법은 이러한 살충제 오염을 파악하고 제거하도록 설계되지 못했다. 그러므로 이와 같은 공정 용수를 원료의약품 정제에 사용하는 것은 적합하지 않다고 평가되었다.

XIV. 실사 전략(INSPECTION STRATEGY)

Manufacturers typically will have periodic printouts or tabulations of results for their purified water systems. These printouts or data summaries should be reviewed. Additionally, investigation reports, when values exceed limits, should be reviewed.

제조업체는 일반적으로 정제수 시스템의 결과를 주기적으로 출력하거나 도표화하고 있다. 이러한 출력물이나 데이터 요약 자료를 검토한다. 이외에도 기준 초과 시의 조사 보고서도 검토한다.

Since microbiological test results from a water system are not usually obtained until after the drug product is manufactured, results exceeding limits should be reviewed with regard to the drug product formulated from such water. Consideration with regard to the further processing or release of such a product will be dependent upon the specific contaminant, the process and the end use of the product. Such situations are usually evaluated on a case-by-case basis. It is a good practice for such situations to include an investigation report with the logic for release/rejection discussed in the firm's report. End product microbiological testing, while providing some information should not be relied upon as the sole justification for the release of the drug product. The limitations of microbiological sampling and testing should be recognized.

용수 시스템의 미생물 시험 결과는 일반적으로 의약품이 제조된 이후에도 나오지 않으므로, 기준을 초과한 결과가 나오면 그 용수로 제조된 제품과 연계하여 검토해야 한다. 해당 제품의 추가 처리 또는 출하 승인 여부는 오염물의 종류, 해당 공정, 제품의 최종 용도에 따라 결정한다. 이와 같은 상황을 경우별로 평가한다. 일반적으로 이와 같은 경우에는 해당 업체의 보고서에 기술된 적/부 판정 근거를 조사 보고서에 포함시킨다. 다른 정보도 일부 있지만, 주로 최종 제품의 미생물 시험에만 의존하여 의약품의 출하 승인을 결정해서는 안 된다. 미생물 시험용 검체 채취와 시험의 한계를 인식해야 한다.

Manufacturers should also have maintenance records or logs for equipment, such as the still. These logs should also be reviewed so that problems with the system and equipment can be evaluated.

제조업체는 증류기 같은 설비의 유지관리 기록이나 로그를 구비해야 한다. 이들 로그를 검토하여 시스템과 설비의 문제를 평가한다.

In addition to reviewing test results, summary data, investigation reports and other data, the print of the system should be reviewed when conducting the actual physical inspection. As pointed out, an accurate description and print of the system is needed in order to demonstrate that the system is validated.

시험 결과, 데이터 요약 자료, 조사 보고서, 기타 데이터의 검토 이외에도, 실제로 시스템을 점검하며 시스템의 인쇄물을 검토한다. 앞서 설명한 바와 같이, 시스템이 밸리데이션되었음을 증명하려면 정확한 시스템 설명과 인쇄물이 필요하다.