

Successful Sterilization Using Chlorine Dioxide Gas

Part One: Sanitizing an Aseptic Fill Isolator

Amnon Eylath, Donald L. Wilson, David Thatcher, and Anthony Pankau

Chlorine dioxide (CD)는 산화제로써 펄프 표백, 용수처리 시설, 식품가공 장비 및 신선한 과일과 야채를 포함한 식품의 살균 등에 용액의 형태로 널리 사용된다. 그것은 또한 양치질 약이나 치약의 멸균성 조제에 사용되어 왔다 (1,2). 최근에 특별히 눈에 띄는 것으로는, 탄저균 아포의 오염과 관련하여 워싱턴 DC에 있는 Hart Office Building과 Brentwood 우편물 분류시설을 성공적으로 오염을 제거하는데 가스 및 용액 형태의 chlorine dioxide가 사용되었다 (3-5). Chlorine dioxide gas는 미국 환경보호청 (US EPA)에 의하여 멸균제로 사용이 승인되었다. 그것의 아포 박멸효과는 확실하게 증명되었고 제약산업에서 표면 살균제로 일반적으로 사용되는 약제인 vaporized hydrogen peroxide 및 formaldehyde와 비교될 수 있다.

여기에서는 CD를 사용하여 isolator 표면의 살균과정의 개발에 대하여 기술하고자 한다. 소독주기의 개발을 위한 접근방법은 제약용 장비에 대한 좀 더 전형적인 멸균 및 살균절차 (steam sterilizers와 같은)를 모델로 하였다.

Photo 1: Aseptic fill isolator undergoing chlorine dioxide disinfection



과거의 연구에서, 가스상태의 CD는 전형적으로 용액을 증발시켜 준비하였다 (6). 이 연구에서는, CD를 사용현장에서 solid sodium chloride가 들어있는 작은 plastic cartridges에 2% chlorine-98% nitrogen gas 혼합물을 살포하여 만들었다. 이 화학반응에서 CD와 sodium chloride가 생성된다. 이때 목표로 삼은 CD 농도는 5 mg/L이었고 일단 그 농도에 도달했을 때 20분 동안 노출시켰다. 기본형은 대기 중에서 일반적으로 50 Pascals의 압력 (above atmospheric)에서 100 mg/L 농도의 chlorine dioxide를 8,000 L까지 생산한다. 그 isolator chamber는 (아포 strips와 함께) 작업시작하기 전에 70%의 상대습도에서

Photo 2: Prototype chlorine dioxide gas generator showing CD-generating cartridges



30분 동안 처리에 대비하였다 (1). 나중에 그 gas는 0.22- μm filtered pharmaceutical grade의 공기를 사용하여 陽壓 하에서 배기 팬을 통하여 EPA가 승인한 한도로 대기 중으로 처리되었다.

고품질의 316SS (stainless steel)와 304SS, Lexan과 Delrin, Teflon, UHMWPF와 같은 여러 가지 플라스틱들처럼 제약회사에 사용되는 자재들에 대하여 부식이 발견되지 않았다 (7). 이 연구과정에서 배기 시스템에 대한 어떤 영향도 관찰되지 않았다. 별도의 실험에서 304SS coupons에 대한 노출 후 WFI세척에서, chlorides를 검출하기 위하여 High Pressure Liquid Chromatographic (HPLC)방법을 사용했지만 잔류 CD를 검출할 수 없었다 (8).

Table 1: Location of biological indicators

No.	Location	No.	Location
1	Front of half-suit	11	Stopper bowl location
2	Armpit of half-suit	12	Fill station
3	Exhaust Vent at CV001	13	Exhaust vent at CV013 (deep vent)
4	Vial Tray	14	Vial location
5	Isolator bench top	15	HEPA fan grill
6	Accumulator	16	Window
7	Under disk of accumulator	17	Window
8	Front of second half-suit	18	Window
9	Armpit of second half-suit	19	Window
10	Exhaust vent at CV009	20	Positive Control (not exposed to chlorine dioxide)

Table 2: Disinfection cycle parameter

Run Code	Humidification Time (minutes)	CD Concentration (mg/L)	CD Exposure Time (minutes)
1a	15	5.0	60
1b	15	5.0	60
2a	30	5.0	30
2b	30	5.0	30
3a	15	5.0	30
3b	15	5.0	30
4a	15	7.5	30
4b	15	7.5	15
5a	15	5.0	45
5b	15	5.0	45

MATERIALS USED

Aseptic fill isolator, prototype, 240-ft³ volume; Specialty Metal Works, Oxnard, CA (www.specialtymetalworks.com)

Chlorine dioxide gas generator, prototype; Advanced Sterilization Products, Irvine, CA (www.sterrad.com), now fabricated by ClorDiSys Solutions, Inc., Lebanon, NJ (www.clordisys.com)

CD-Cartridge set, Advanced Sterilization Products, Irvine, CA (www.sterrad.com), now supplied by ClorDiSys Solutions, Inc., Lebanon, NJ (www.clordisys.com)

2% chlorine-98% nitrogen compressed gas, 200 SCF/cylinder; Praxair, Inc., Oxnard, CA (www.praxair.com)

Amsco biological indicators (*Bacillus subtilis*), paper, 10⁶ spores/carrier; Steris Corporation, Mentor, OH (www.steris.com)

Tyvek/film pouches for repackaging biological indicators, Steris Corporation, Mentor, OH (www.steris.com)

Heat impulse sealer HS-8; Fetpack Inc., Commack, NY (www.fetpack.com)

MATERIALS AND METHODS

사용된 자재들은 이 페이지 sidebar에 열거되어 있다. Photo 1은 두 개의 half-suits (La Calhence)를 갖춘 방부제로 채운 전형적인 isolator에 대하여 CD의 아포 박멸 활동상태를 보여준다; Photo 2는 전형적인 chlorine dioxide gas generator를 보여준다. 20 개의 biological indicators를 각 테스트마다 microbial challenge로 사용하였다. 그 것들은 Table 1에 기술되고 Figure 1에 표시된 바와

같이 isolator 전체에 걸쳐 대표적인 표면 위에 설치되었다. 그 indicators들은 원래의 glassine 봉투에서 꺼내어 Tyvek/film pouches에 넣어 열 충격 sealer를 사용하여 밀봉되었다. Tyvek의 gas 저항은, 봉투 속으로의 gas 확산을 늦추는 것으로 알려진 glassine과는 달리, chlorine dioxide의 확산에는 무시할 정도라는 사실이 밝혀졌다.

여기에 나온 data는 Tyvek 에 넣은 biological indicators로부터 나온 것들이며, 이 방법은 현실적이고 엄밀한 challenge로 간주되었다.

우리는 humidification time, CD concentration, CD exposure time과 같은 변수들을 조작하였다 (Table 2). 우리들의 cycle development 접근방법은, 아포 비활성율은 CD 농도와 노출 시간에

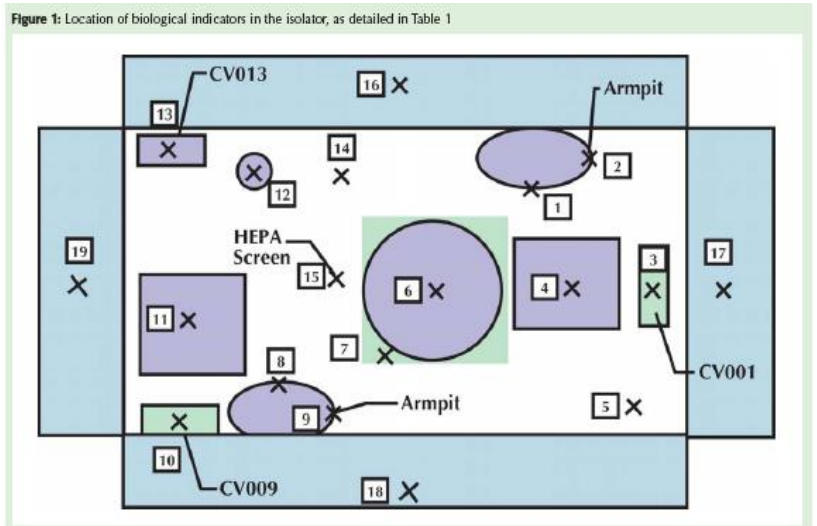
직접적으로 관련된다는 사실에 바탕을 두었다. 노출 전 가슴작업도 비활성화 작업에 영향을 미치므로 노출전의 상대습도는 전에 발표된 논문에 근거하여 30분 동안 70%로 고정하였다 (9).

Run Code	Half-suit Arm Placement	Humidification Time (minutes)	CD (mg/L)	CD Exposure Time (minutes)	Biological Indicators in Tyvek Pouch (Location for Positives)
1a	Down	15	5	60	All Negative
1b	Down	15	5	60	All Negative
2a	Up	30	5	30	All Negative
2b	Down	30	5	30	(Positive 2: Half-Suit Armpit) (Positive 9: Half-Suit Armpit)
3a	Down	15	5	30	(Positive 2: Half-Suit Armpit)
3b	Up	15	5	30	All Negative
4a	Down	15	7.5	30	All Negative
4b	Up	15	7.5	15	All Negative
5a	Down	15	5	45	All Negative
5b	Up	15	5	45	All Negative

TEST RESULTS AND DISCUSSION

이 테스트에서의 CD 분포는, 노출 농도 5 mg/L로 0.2 mg/L미만에서 isolator 전체에 걸쳐 여기 저기 그리고 관련 ducts에서 측정했을 때 뛰어난 결과를 보였다. CD 분포는, isolator 전체적으로 높고 낮은 곳에 설치된 하나의 plastic PVC tubing의 manifold에 연결된 387-nm wavelength spectrophotometer로 측정하였

다. 노출 농도 5 mg/L까지의 charging time은 약 9분이 걸렸다. 인간에게 안전한 노출 수준인 0.1 ppm까지의 환기시간은 1시간 미만이 걸렸다. 각각 10^6 개를 가지는 biological indicator spore strip을 사용하는 여러 번의 노출 cycles 테스트에서 모두 성공적으로 수행되었다. Armpits에 있는 biological indicators의 비활성화는

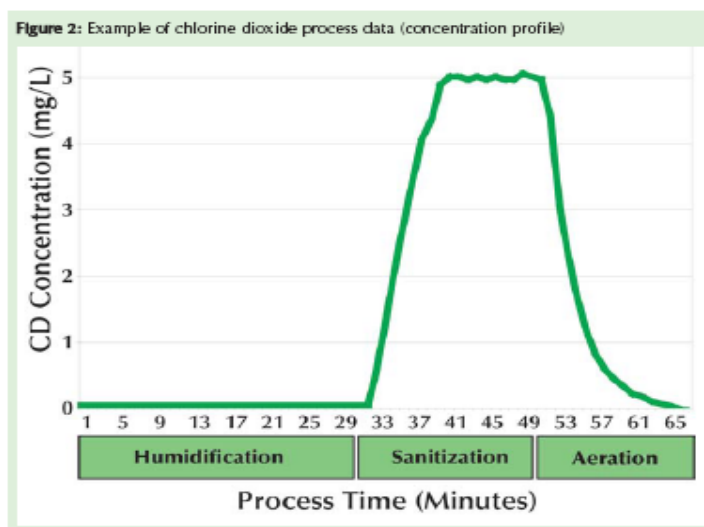


cycle time 동안에 걸쳐 arms를 내리거나 CD 농도를 올림으로써도 달성되기는 했지만, half-suit armpit areas에 대한 살균은 살균 cycle 동안 arms를 올렸을 때 개선되었다. 생물학적인 테스트 결과는 Table 3에 나와 있다.

CD는 사용이 용이하다. 그것은 독특한 냄새가 있고 그래서 미세한 누출까지도 자체적으로 감지할 수 있기 때문에 안전상 커다란 이점이 된다. 그러나, 그것은 green gas이어서 CD 농도는 spectrophotometer를 사용하여 쉽게 직접적인 측정이 가능하였다. 오염 제거과정의 농도 profile을 Figure 2에 보였다.

CONCLUSIONS

기본형의 chlorine dioxide gas generator로 제조된 CD는 isolator의 내부의 표면살균에 성공적으로 사용되었다. Biological indicator spore strips을 사용하여 실시한 여러 번의 exposure cycles는 성공적이었음을 보여 주었다. 추가적으로, CD는 deep vents, half-suit armpits와 구조물 아래 부분등과 같이 isolator의 dead-leg와 도달하기 어려운 곳까지 도달하였다. 두 part로 이루어진 본 논문의 결론에서 process vessels가 관계되는 유사한 연구결과를 기술할 것이다. 두 개의 논문에서 우리가 달성한 high-level spore reduction에서 증명된 바와 같이, 우리는 CD가 isolators의 살균에 실제적이고 효과적인 방법이라는 것을 증명하였다고 믿는다.



ACKNOWLEDGEMENTS

이 논문의 필자들은 James Masuo, Craig Neuzil과 Emilio Rivera에게 감사한다. 또한 Advanced Sterilization Products의 Diane Battisti, Lee Ann Kimak, Jim Long과 Donna Majoris 그리고 ClorDiSys Solutions Inc.의 Paul Lorcheim과 Mark Czarneski에게도 그들이 보여준 노력과 지원에 감사한다.

REFERENCES