Journal of Radiation Industry 8(2) : 133~140(2014)

감마선 멸균기술을 이용한 의약외품의 무균보증수준(SAL 10^{-6}) 확보 및 세포독성 평가

김광훈* · 엄용운 · 이후철 · 박성현 · 김수진 · 김관수 · 박순연 · 정일윤[1]

그린피아기술(주) 부설 연구소
[1]한국원자력연구원 방사선과학연구소

SAL 10^{-6} and Cytotoxicity of Sanitary Aid Products Utilizing Gamma Sterilization Technology

Kwang Hoon Kim*, Yong Woon Eom, Hoo Chul Lee, Sung Hyun Park, Soo Jin Kim, Kwan Soo Kim, Soon Youn Park and Ill Yun Jeong[1]

R/D Center of Greenpia Technology Inc., Yeojoo 469-810, Korea
[1]Radiation Research Division, Korea Atomic Energy Research Institute, Jeongeup 580-185, Korea

Abstract - The sterilization of health care products is widely used to choose conventional Ethylene Oxide gas sterilization in South Korea. But the method has brought serious issues because of the toxic residual gas and global warming of CO_2 evacuation after the sterilization process. This study is carried out to confirm the application possibility of gamma sterilization instead of Ethylene Oxide in sanitary aid products. Four kinds of products (gauze, menstrual pad, bandage, menstrual tampon) were treated with gamma irradiation of 15 kGy, then analyzed the achievement of the sterility assurance level (SAL) 10^{-6} through BI test. The cytotoxicity of accelerated samples of 6 months elapse evaluated by means of colony forming rate at various concentration of the extracts. pH and UV measurements at extract concentrations were tested according to the MFDS (Ministry of food & drug safety) guideline to verify a stability & safety of product sterilized. The results revealed that the extracts did not show any significant changes in cytoxicity assay as well as pH and UV values by gamma sterilization. All extract concentration was observed high cell viability, pH and UV values were calculated within the acceptable range prescribed by the guideline. It indicates that gamma sterilization could effectively substitute for conventional sterilization such as Ethylene Oxide sterilization in the sanitary aid products.

Key words : Sanitary aid products, Gamma sterilization, SAL, Cytotoxicity

* Corresponding author: Kwang Hoon Kim, Tel. +82-31-882-5366,
Fax. +82-31-883-5403, E-mail. ecoeye@naver.com

서 론

세계적으로 의료용품이나 위생용품의 제조에 있어서 산업적인 멸균기술로 에틸렌옥사이드 가스 멸균법과 스팀 멸균법이 활용되어 왔으나, 최근에는 북미와 유럽의 선진국에서 감마선 멸균기술로 점차 전환되고 있다 (Brinston and Wilson 1993; Bedward *et al*. 1995; Mendes *et al*. 2007; IAEA 2008).

우리나라에서는 아직 대부분의 의료 및 위생용품들이 에틸렌옥사이드 가스로 멸균되고 있는데, 이 방법은 멸균 공정 처리 후 유독한 가스 잔류물과 부산물들이 생성되어 작업자는 물론 환자나 의료진에게 유해하기 때문에 그 사용이 엄격히 제한되고 있는 상황이다 (Sobaszek *et al*. 1999; LaMontagne *et al*. 2004; ISO 2008). 에틸렌옥사이드 가스 멸균에서 공정 중에 혼합되는 CFC 가스의 외부 환경으로 배출이 금지되었고 그에 대한 대체제인 이산화탄소(CO_2)는 지구 온난화를 가중시키고 에틸렌옥사이드 가스의 강한 자체 폭발성으로 멸균기 폭발사고 등이 발생되어 여러 가지 피해가 보고되고 있다 (Reza and Christiansen 2013). 유엔 (UN)에서는 메칠브로마이드 (MeBr)와 같은 오존층 파괴물질 또는 온난화 물질들에 대하여 각국의 경제여건에 따라 단계적으로 사용한도를 규제하고 있다 (UNEP 1998; UNEP 2001). 세계보건기구 (WHO)에서는 에틸렌옥사이드 멸균공정의 가스 방출과 제품중 잔류물 및 부산물이 발암 독성을 가진 고독성 물질이며, 멸균작업 종사자는 물론 환자들의 건강에 유해하다는 문제를 지속적으로 제기하고 이에 대한 대체 멸균법이 권장되고 있다 (WHO 2003, 2012).

건열이나 스팀멸균법은 고온이나 고압의 조건으로 인해 제품의 형태가 변하고 멸균 후 건조과정을 거쳐야 하는 번거로운 절차와 고온고압의 수증기가 밀봉 제품 내부까지 전달되지 않을 경우 무균보증수준 (SAL) 10^{-6} 달성을 보증할 수 없기 때문에 국제적으로 열이나 화학가스를 사용하지 않는 효과적인 멸균기술들을 다양한 품목에 적용하는 방안들이 개발되고 있다 (Swenson *et al*. 2010). 저자극성 항균제 또는 살균 소독이 가능한 화합물 형태의 살균제들을 직접 대상물 소재에 도포하거나 침지하는 방법으로 일부 사용되고 있으나, 살균소독제가 민감한 인체부위의 피부조직을 자극하여 발진이나 홍반을 초래하기도 하여 부작용에 대한 우려가 제기되고 있다 (Rutala *et al*. 2001; Gilbert and McBain 2003). 그러므로 위생적인 소재를 사용하여 최종적으로 멸균되는 제품의 멸균도 뿐만 아니라 세포독성의 평가는 필요한 실정이다. 최종 의료제품의 무균보증수준이 10^{-6} 멸균도를 보증하고 세포독성의 안전성이 과학적으로 확보된 제품의 개발은 우리나라는 물론 국제적인 규격의 제품을 생산하기 위한 요구사항이며, 제품의 위생적인 보관이나 유통 그리고 사용에 있어서 반드시 필요한 필수항목이다 (EC 2004; Yakacki *et al*. 2008).

세계적으로 의료용 소재들에 대한 세포독성 평가는 다양하게 이루어지고 있으며, 기존의 일반적인 소재나 신규 개발된 첨단 소재들에 대한 중복 시험 및 시행착오로 인한 경제적인 손실을 방지하기 위해서 관련 평가기술들이 개발되고 있다 (Velasco-Ortega *et al*. 2010). 방사선 멸균기술은 전 세계 산업적인 멸균시장의 50% 시장점유율에 육박하고 있으며 열이나 화학가스를 사용하지 않고 멸균이 가능하므로 최근 다양한 품목에 적용되어 개발되고 있다 (Yaman 2001; IAEA 2008).

그러나 국내에서 의약외품과 관련된 멸균의 기술개발이 이루어진 사례가 전무하므로 이들 소재들에 대한 감마선 멸균의 안전성 및 유효성에 대한 분석이 시급한 실정이다. 다양한 첨단 소재와 성능을 나타내는 의약외품의 개발과 더불어 이들 제품을 효과적으로 멸균할 수 있는 방법의 연구개발이 병행되지 않아 산업적으로 활용할 수 있는 과학적인 연구자료나 객관화된 성능 평가자료들이 필요한 실정이다.

더욱이 국내 의약외품 제조업체들은 세포독성시험 등 감마선에 의한 소재의 영향을 알아볼 수 있는 기본적인 시험조차 할 수 없는 업체들이 대다수에 이르며, 이들 업체들은 제품의 생산 및 판매에 감마선 멸균이 필수적인 공정으로 활용될 수 있는 만큼 기업의 경쟁력 강화 차원에서도 대량 생산과 시장성이 높은 소재들의 연구개발이 시급한 상황이다. 다행하게도 국내에서 생산된 의약외품의 감마선 멸균의 요구가 점차 증가됨에 따라 관할 기관인 식품의약품안전처에서 감마선 멸균에 관련된 기본적인 지침을 정해 놓고 있다 (KFDA 2009).

따라서 인체 피부조직에 장시간 부착되는 의약외품의 멸균방법을 개발하는데 있어서 무균보증수준 (SAL) 10^{-6} 멸균도가 달성된 의약외품의 세포독성에 대한 평가는 감마선 멸균이 관련 산업에 적용될 수 있는 중요한 근거로 활용될 것으로 사료된다. 국내 관련 산업들은 물론 정부차원에서 제품의 인허가시 중요한 지표자료로 활용될 수 있으므로 제품의 경쟁력 향상뿐만 아니라 관련 기업들에게 많은 도움이 될 것으로 기대된다. 또한 문제가 제기되고 있는 에틸렌옥사이드 및 스팀 등의 멸균방법들을 개선하여 우리나라 소비자들에게 보다 안전하고 효과적인 멸균 제품들을 제공하도록 하여 국민 보건증진은 물론 관련 산업의 경쟁력 향상에도 매우 중요한 자료로 활용될 것으로 예측된다.

재료 및 방법

1. 시험 시료

의약외품 (지면류) 4종 (거즈, 생리처리용 위생대, 반창고 밴드, 생리처리용 탐폰)을 시험시료로 선정하여 대조구와 감마선 조사 멸균시료 및 EO 가스 멸균시료로 별도 포장하고 세포독성을 확인하기 위한 시료들은 경과기간별로 포장하여 해당 시험에 사용하였다.

2. 감마선 멸균 및 선량 측정 방법

감마선 멸균을 위한 조사처리는 그린피아기술주식회사 (경기, 여주) 방사선 조사시설에 설치된 코발트-60 조사기 (IR-149 irradiator, ^{60}Co panel source)를 이용하여 15°C±1°C에서 시간당 0.98 kGy의 흡수 선량율로 조사하여 멸균하였다.

각 시료의 흡수선량은 0 kGy와 15 kGy로 목표선량 값 ±5% 이내로 감마선 조사하였고 각 시료의 흡수선량을 보증하기 위한 선량측정방법은 PMMA 선량계 (Harwell 사, UK)를 사용하여 확인하였다.

3. 멸균도 (SAL) 확인 시험 방법

최근 시행된 법규에 따라 제조되는 의약외품을 멸균하여 무균보증수준 (SAL) 10^{-6} 멸균도를 달성하는 시험은 *Bacillus pumilus* E601 spore의 생물학적지시계 (biological indicator; BI, 10^6 loading type)를 시료 내부에 직접 삽입하여 시험하였다. 제품별로 오염균수에 따른 10^{-6}의 멸균도를 나타내는 무균상태를 확인하기 위해서 멸균표준공정절차에 따라 주어진 선량을 적용하여 조사처리 하였으며, 생물학적지시계에 대한 무균시험은 '대한약전 제10개정 일반시험법 중 무균시험법'에 따라 실시되었다.

4. 가속시험 (accelerating test) 방법

멸균된 시료의 시간경과에 따른 세포독성을 확인하기 위하여 시료들을 그린피아기술(주) 부설연구소에 보유하고 있는 항온항습조 (Constant humidity & temperature chamber, Model WL 1000)를 이용하여 재질의 물리적 특성에 대한 가속시험을 실시하였다. 보관된 시료들은 ASTM F1980-02에서 정한 재질의 가속시험 (Accelerated aging test) 조건에 따라 적정 온도를 설정하여 항온 항습기의 온도조건은 재질의 형태적인 변형을 방지하고 가습조건은 수분에 대한 재질의 내성도 고려되어야 하므로 상대습도 (RH)가 유지되도록 조건을 맞추었다. 온도는 40°C±2°C, 상대습도는 75%±5% 또는 온도에 따른 적절한 상대습도를 고려하여 장기보존시험 지정 저장온도보다 15°C 이상 높은 온도로 한다.

실험실 환경 조건에서 보관된 시료를 항온 항습기의 내부에 넣어 6개월 이상의 가속시험일 동안 노화반응을 촉진시켰다. 시험개시일을 포함하여 2개월 간격으로 최소 3번의 시험이 수행될 수 있도록 계획하고 의약외품중 지면류에 대한 HPLC 분석이 어렵기 때문에 분해산물의 비교실험은 용출물의 pH 및 UV 시험으로 대신하였다.

5. 세포독성 확인 시험 방법

멸균된 시료들의 세포독성을 관찰하기 위해 세포배양기술을 이용하여 용출물에 의한 세포의 괴사와 세포성장 저해 등을 알아보고 감마선 멸균된 제품이 세포에 미치는 영향에 대하여 살펴보았다.

시험에 사용된 세포주는 L929 세포 (ATCC CCL1)이며 소태아 혈청이 첨가된 이글최소필수배지에 계대 배양하여 사용하였다. 세포층이 80% 이상 플레이트를 덮을 때까지 이산화탄소농도가 5°C±1%, 온도가 36~38°C인 이산화탄소 배양기에서 24시간 이상 배양하여 관찰하였다. 현미경으로 세포배양액을 관찰할 때 균일하고 일정한 세포층을 갖는지 확인하였으며, 미리 세포군락의 형태와 결과의 세포군락의 재현성을 검정하여 확인하고 관찰하였다.

세포배양에 필요한 배지는 이글최소필수배지를 사용하였고 121°C에서 20분간 고압증기 멸균하여 실온에 방치하여 식힌 후 멸균된 탄산수소나트륨용액 22 ml과 글루타민용액 10 ml를 가하고 소태아 혈청을 10v/v %가 되도록 넣어 사용하였다. 제품특성에 적합한 양성대조배양액을 만들기 위해 0.1% zinc diethyldithiocarbamate를 함유하는 polyurethane 필름 등을 사용하였고 음성대조배양액은 polyethylene 필름을 사용하였다.

용출물에 의한 세포독성을 관찰하기 위해 멸균된 시료의 검액과 대조액을 제조하여 시험하였다. 우선 멸균된 시료들을 양면 기준으로 표면적의 합계가 약 600 cm^2가 되도록 자른 후 물로 씻고 실온에서 건조하였다. 이 건조물들과 200 ml의 물이 담길 수 있는 적정한 용기에 시료와 물을 넣고 밀봉하여 고압증기멸균 (121°C, 1 Hr)하여 용출하였다. 실온에서 식힌 용기의 추출액을 검액으로 하고 같은 방법으로 대조액을 만들어 시험에 사용하였다. 용출물에 의한 세포독성의 검액을 제조할 때 미생물이나 다른 이물들의 오염이 발생되지 않도록 주의하여 조작하였다. 시험결과는 각 검액의 농도에 따라 관찰된 세포군락수와 대조군에 대비하여 콜로니형성율 (Plat-

ing efficiency; PE)을 백분율(%)로 나타내었다.

6. pH 및 UV 흡수도 측정 방법

세포독성의 시험액의 제조와 같은 방법으로 검액과 대조액의 제조를 위해 감마선이 조사된 시료들을 검체로 하여 앞뒤 양면의 표면적의 합계가 약 600 cm^2가 되도록 하여 조작하기 쉬운 크기로 자른 후 물로 씻고 실온에 방치하여 건조하였다. 적당한 용기에 이 건조물과 200 ml의 물을 가한 후 뚜껑으로 밀봉하여 고압증기멸균(121°C, 1 Hr)하였다. 용기를 꺼내어 실온에 방치하여 추출된 액을 검액으로 하여 시험하였다. 대조액을 만들기 위해 감마선을 조사하지 않은 시료들을 상기와 같은 조작방법으로 추출하였다.

pH 측정은 검액과 대조액을 각각 20 ml씩을 분주하여 염화 칼륨액(1→1000) 1.0 ml을 가한 후 각각의 추출액을 pH meter를 이용하여 측정하고 그 차이를 산출하였다. pH 시험에서 적합한 기준은 검액과 대조액의 pH 차이를 1.5 이하로 설정하였다.

UV 시험은 검액과 대조액을 파장 220～240 nm 및 241～350 nm 범위에서 자외가시부 흡광도측정법에 따라 최대흡광도를 측정하였다. UV 시험의 적합기준은 220～241 nm 미만에서의 흡광도는 0.08 이하로 설정하고, 241～350 nm 이하에서의 흡광도는 0.05 이하로 설정하였다.

결과 및 논의

1. 무균보증수준 (SAL) 10^{-6} 멸균도 달성 확인 시험

각각의 시료에 멸균여부를 확인할 수 있는 멸균 변색 인디케이터를 부착 후 감마선 멸균을 진행하였다. 통상적으로 의료기기에서 처리되는 15 kGy를 멸균선량으로 처리하였으며, 교정된 선량계와 분광광도계를 이용하여 측정값을 확인하였다. 멸균공정 여부를 확인하기 위해 화학적 변색 인디케이터(chemical indicator; CI)를 사용한 결과, 황색(yellow)에서 적색(red)으로 변하여 공정이 잘 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

미생물의 사멸 여부를 관찰하기 위해 각 시료의 내부에 넣은 생물학적 지시계를 무균적으로 꺼내어 무균시험을 진행한 결과 모든 시료가 무균상태로 나타났으며, 시료 안쪽에 까지 감마선의 높은 투과성에 의해 멸균이 이루어졌음을 확인하여 무균보증수준(SAL) 10^{-6} 멸균도가 이루어 졌다고 평가된다. 이로써 감마선 멸균에 의해 15 kGy 선량으로 조사처리되는 멸균공정에서 시험된 모든 시료의 무균보증이 높은 수준으로 달성되었다는 것을 알 수 있었다.

2. 콜로니 형성 세포독성 확인 시험

의약외품에 대한 감마선 멸균에 따른 일반적인 세포독성을 관찰하기 위해 국내 식품의약품안전처에서 정한 세포독성 시험기준에 따라 시험하여 Table 1과 같은 결과를 얻었다. 이들 시료의 대조군 대비 콜로니형성률은 검액의 최고 농도(100%)에서 거즈는 92～102%, 생리대는 71～97%, 밴드(반창고)는 92～105%, 탐폰은 94～112%를 나타내어 대부분의 70% 이상을 유지하고 있다. 이는 각 농도별 시험에서 네 조건 모두 콜로니 형성율이 양호한 것으로 판단된다. 검액의 최고 농도에 대한 상대적 세포 생존율이 대조군의 70% 미만일 때 IC_{50}를 나타내는 시험 화학물질(test chemical)의 농도는 농도-

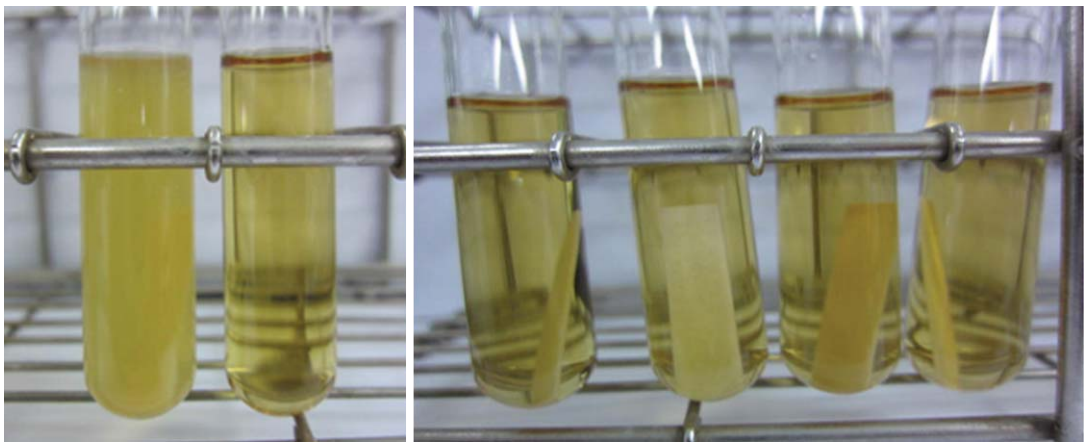

Fig. 1. The achievement of sterility assurance level (SAL) 10^{-6} at various sanitary aid products. sterilized by gamma irradiation of 15 kGy (P: Positive control, N: Negative control, 1: Guaze, 2: Menstrual Pad, 3: Sticking plaster, 4: Menstrual Tampon)

Table 1. Cell viability* at various concentration of the extracts in sanitary aid products accelerated after gamma sterilization

Sample	Dilution	Control	0 M**	2 M	4 M	6 M	Average
Gauze	1	37	35	35	39	35	36.50
	PE (%)	97	92	92	102	92	95.75
	1/10	43	34	37	41	37	38.75
	PE (%)	112	89	97	107	97	101.25
	1/100	37	45	38	45	40	41.25
	PE (%)	97	118	99	118	105	108.00
	1/1000	40	34	32	40	43	36.50
	PE (%)	105	89	84	105	112	95.75
Menstrual Pad	1	35	30	37	27	29	32.25
	PE (%)	92	78	97	71	76	84.50
	1/10	31	41	35	36	34	35.75
	PE (%)	81	107	92	94	89	93.50
	1/100	32	44	28	36	36	35.00
	PE (%)	84	115	73	94	94	91.50
	1/1000	40	34	38	35	40	36.75
	PE (%)	105	89	99	92	105	96.25
Sticking plaster	1	38	40	45	37	35	40.00
	PE (%)	99	105	118	97	92	104.75
	1/10	38	41	42	40	41	40.25
	PE (%)	99	107	110	105	107	105.25
	1/100	45	32	37	32	37	36.50
	PE (%)	118	84	97	84	97	95.75
	1/1000	38	33	35	34	34	35.00
	PE (%)	99	86	92	89	89	91.50
Menstrual Tampon	1	43	36	38	40	39	39.25
	PE (%)	112	94	99	105	102	102.50
	1/10	35	47	37	35	38	38.50
	PE (%)	92	123	97	92	99	101.00
	1/100	38	33	31	36	33	34.50
	PE (%)	99	86	81	94	86	90.00
	1/1000	44	38	33	34	32	37.25
	PE (%)	115	99	86	89	84	97.25

* Cell viability of positive control: 38.25
** 0M: 0 month, 2M: 2 months, 4M: 4 months, 6M: 6 months

반응으로부터 결정되기 때문에 70% 이상의 결과는 50% 세포생존율 억제를 나타내는 검액의 농도(IC_{50} %)를 관찰할 수 없다는 것을 의미한다. 결과적으로 검액의 최고 농도 이상(>100%)에서 독성이 없는 것으로 확인된 본 시험 시료들은 국내 기준인 90% 이상의 기준값에 모두 적합한 결과로 나타났다.

아울러 감마선 멸균에 따른 시간 경과별 모든 가속된 시료의 용출물에 대해서 세포독성 없는 것으로 결과가 나타났다. 특히 6개월이 경과된 감마선 멸균 시료의 용출물 원액에서도 특이적인 세포독성이 나타나지 않았다. 이와 같은 결과는 감마선으로 멸균된 polyglycerol sebacate (PGS)에 대한 세포독성 시험에서 어떤 독성도 나타나지 않는다는 최근 연구들과 같은 결과이며, 본 시험 시료에 대한 감마선 멸균기술의 적용은 기존 방법을 대체하여 효과적으로 활용될 수 있을 것으로 사료된다 (Shintani 2012; Rai *et al*. 2013).

3. pH 및 UV 흡수도 측정 결과

1) pH 측정 시험

감마선 멸균되어 시험에 사용된 의약외품 4종의 검액에 대한 pH 측정값과 대조액의 차이값은 Table 2에서와 같이 나타났다. 거즈와 생리대의 측정값은 대조구의 검액에 비해 경시적으로 가속된 시료에서 다소 낮아지는 경향이 관찰되었다. 밴드의 경우 대조액과 유의적인 차이가 관찰되지 않은 반면에 탐폰의 경우 가속된 시료에

Table 2. pH values of the extracts in sanitary aid products accelerated after gamma irradiation of 15 kGy

Samples		Control	15 kGy			Average
			0 M*	2 M	4 M	6 M	
Gauze	Value	6.020	5.460	5.340	5.500	5.630	5.580
	Difference**	0	0.560	0.680	0.520	0.390	0.440
Menstrual Pad	Value	6.900	6.790	6.740	6.800	6.770	6.808
	Difference	0	0.110	0.160	0.100	0.130	0.093
Sticking plaster	Value	5.290	5.210	5.220	5.210	5.230	5.233
	Difference	0	0.080	0.070	0.080	0.060	0.058
Menstrual Tampon	Value	5.870	4.590	4.660	4.760	4.800	4.970
	Difference	0	1.280	1.210	1.110	1.070	1.200

* 0M: 0 month, 2M: 2 months, 4M: 4 months, 6M: 6 months
** Difference is conformity at the below 1.5.

Table 3. Absorbances (220 ~ 240 nm) of extracts from sanitary aid products sterilized by gamma irradiation

Samples	Control	15 kGy				Average
		0 M*	2 M	4 M	6 M	
Gauze	0.000**	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Menstrual Pad	0.012	0.014	0.016	0.012	0.013	0.014
Sticking plaster	0.046	0.014	0.015	0.016	0.017	0.016
Menstrual Tampon	0.001	0.001	0.001	0.001	0.003	0.002

* 0M: 0 month, 2M: 2 months, 4M: 4 months, 6M: 6 months
** The value is deducted the blank from the measured value. The below 0.08 is the value of acceptance.

Table 4. Absorbances (241 ~ 250 nm) of extracts from sanitary aid products sterilized by gamma irradiation

Samples	Control	15 kGy				Average
		0 M*	2 M	4 M	6 M	
Gauze	0.000**	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Menstrual Pad	0.023	0.025	0.029	0.021	0.022	0.024
Sticking plaster	0.075	0.017	0.018	0.020	0.021	0.019
Menstrual Tampon	0.001	0.002	0.003	0.003	0.006	0.004

* 0M: 0 month, 2M: 2 months, 4M: 4 months, 6M: 6 months
** The value is deducted the blank from the measured value. The below 0.05 is the value of acceptance.

서 다소 증가된 측정값으로 관찰되었다. 이와 같은 결과는 검액 및 대조액의 pH 차이가 경시적인 시험구간인 모든 가속 구간에서 1.5 이하로 나타났으며, 식품의약품안전처에서 정한 기준 범위내의 값으로 확인되어 모두 적합한 결과를 나타냈다.

2) UV 흡수도 측정 시험

감마선 멸균된 의약외품 4종에 대한 경시적인 변화를 알아보기 위해 UV 자외가시부 흡광도측정법을 적용한 결과 Table 3과 Table 4와 같이 관찰되었다. 모든 측정값은 시료의 흡광도에서 blank를 제한값으로 나타내었다. 감마선 멸균된 의약외품 4종에 대한 경시구간에서 220 ~ 240 nm 범위의 측정된 흡광도는 0 ~ 0.017 값으로 관찰되었고, 241 ~ 350 nm 범위에서 0 ~ 0.029 값으로 관찰되었다. 이와 같은 결과는 식품의약품안전처의 지침에 따른 각각의 적합 기준인 0.08 이하 (220 ~ 240 nm)와 0.05 이하 (241 ~ 350 nm)에 비해서 훨씬 낮은 측정값으로 나타났다. 따라서 감마선 멸균된 의약외품 시료들의 안정성을 알아보기 위한 흡광도 측정값은 모두 기준이하로 확인되어 모두 적합한 것으로 판명되었다.

결 론

의약외품 (거즈, 생리대, 밴드, 탐폰)의 무균보증수준 (SAL) 10^{-6} 멸균도를 달성하는 데 필요한 감마선 멸균 요구선량은 15 kGy로 확인되었다. 이들 제품들에 대한 용출물의 세포독성을 확인하였을 때 검액의 희석농도뿐만

아니라 최고농도 이상(>100%)에서 세포독성에 대한 유의적인 결과는 나타나지 않았다. pH 및 UV 시험에 있어서 검액 및 대조액의 pH 차이가 1.5 이하이고 흡광도 측정 범위의 값이 식품의약품안전처에서 정한 기준에 모두 적합한 결과로 나타났다.

따라서 국내에서 의약외품의 멸균기술의 적용에 있어서 10^{-6}의 높은 멸균도와 세포독성 우려가 없는 안전한 제품 제조를 위해 감마선 멸균이 채택되어 활용될 수 있다는 게 확인되었다. 또한 멸균 공정 후에 우려되는 잔류 독성이나 독성물 생성에 대한 경시적인 안전성 실험에서 국내 기업들의 중복 시험을 방지하여 시간 및 경제적인 측면에서 절감을 가져와서 제품의 경쟁력을 향상시킬 수 있을 것으로 예상된다. 향후 국내 의약외품 산업뿐만 아니라 의료용품 관련 산업의 멸균 품질 향상이나 국가 보건관리감독기관의 안전한 멸균관리에 있어서 본 연구 자료가 더욱 효율적으로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 중소기업청에서 시행한 중소기업기술개발사업의 창업성장기술개발지원사업에 의해 수행되었으며, 연구개발비 지원에 감사드립니다.

참 고 문 헌

Bedward DA, Brinston RM and Kotler J. 1995. Converting from ETO to radiation sterilization: Educating the medical supply industry. *Radiat. Phys. Chem.* **46**(4):443-448

Brinston RM and Wilson BK. 1993. Converting to gamma-radiation sterilization: an overview for medical device manufacturers. *Med. Device Technol.* **4**(4):18-22.

EC 2004 Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated “STERILE”-Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices. European Committee for Standardization. EN556. Brussels, Belgium.

Gilbert P and McBain AJ. 2003. Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**(2):189-208.

Gisela CCM, Teresa RSB and Cristina LMS. 2008. Ethylene oxide potential toxicity. *Expert. Rev. Med. Devices* **5**(3):159-164.

IAEA 2008. Trends in radiation sterilization of health care products. International Atomic Energy Agency, July 2008,0 STI/PUB/1313. pp. 49-62

ISO 2008. Biological evaluation of medical devices. Part 7: ethylene oxide sterilization residuals. International Standard ISO 10993-7. Norm; 2008.

KFDA 2009. Evaluation guideline of sanitary aid products. *Korean Food & Drug Administration.*

LaMontagne AD, Oakes JM and Turley RNL. 2004. Long-term ethylene oxide exposure trends in US hospitals: relationship with OSHA regulatory and enforcement actions. *Am. J. Public Health*, **94**(9):1614.

Mendes GCC, Teresa RSB and Cristina LMS. 2007. Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review. *Am. J. Infect. Control* **35**:574-581.

Rai R, Tallawi M, Roether JA, Detsch R, Barbani N, Rosellini E and Boccaccini AR. 2013. Sterilization effects on the physical properties and cytotoxicity of poly (glycerol sebacate). *Mater. Let.* **105**:32-35.

Reza A and Christiansen E. 2013. A Case Study of an Ethylene Oxide Explosion in a Sterilization Facility. *Chem. Engin. Trans.* **31**:463-468.

Rutala WA and Weber DJ. 2001. New disinfection and sterilization methods. *Emerg. Infect. Dis.* **7**(2):348.

Shintani H. 2012. Formation and Elution of Toxic Compounds from γ-Ray Sterilized Medical Products: Toxic Compound Formation and Ames test of Eluted Components. *Pharm. Anal. Acta* **3**(185):2.

Sobaszek A, Hache JC, Frimat P, Akakpo V, Victoire G and Furon D. 1999. Working conditions and health effects of ethylene oxide exposure at hospital sterilization sites. *J. Occup. Environ. Med.* **41**(6):492-499.

Swenson D, Wilder JA and Hancock CO. 2010. Steam sterilization validation for implementation of parametric release at a healthcare facility. *Biomed. Instrum. Technol.* **44**(2):166-174.

UNEP. 1998. Montreal Protocol on Substances That Deplete The Ozone layer; Methyl Bromide Technical Options Committee - 1998 Assessment of Alter- natives to Methyl Bromide. pp. 185-201.

UNEP 2001. Important information that may help avoid potential confusion over the issue of ethylene oxide sterilization and protection of the ozone layer. Open-ended working group of the parties to the Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer. Twenty-first meeting Montreal, UNEP/OzL.Pro/WG.1/21/INF/3. 24-26 July 2001.

Velasco-Ortega E, Jos A and Camean AM. 2010. In vitro evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of a commercial titanium alloy for dental implantology. *Mutat. Res.-Gen. Toxicol. Environ. Muta.* **702**(1):17-23.

WHO 2003. ETHYLENE OXIDE. Concise International Chemical Assessment Document 54, World Health Organization, Geneva, 2003.

WHO 2012. Sterilizing units, ethylene oxide. Hospital medical equipment - general information 2012. http://www.who.int/medical_devices

Yakacki CM, Lyons MB, Rech B, Gall K and Shandas R. 2008. Cytotoxicity and thermomechanical behavior of biomedical shape-memory polymer networks post-sterilization. *Biomed. Mater*. **3**(1):015010.

Yaman A. 2001. Alternative methods of terminal sterilization for biologically active macromolecules. *Curr. Opin. Drug Disc. Devel*. **4**(6):760-763.

Manuscript Received: May 19, 2014
Revised: September 30, 2014
Revision Accepted: September 30, 2014