

CE
0120

전문의약품
분류번호: 732

HEMOCLEAN® Reference Manual



KRD™ **KRD CO., LTD.**
www.krdkorea.com

목 차

I. 서론	3
II. 연구내용 및 제품시험	3
1. 헤모크린®의 일반적 특성	3
(1) 조성	3
(2) 물리적 특성	3
(3) 환경친화성	3
2. 헤모크린®의 효능	3
(1) 병원성미생물에 대한 살균력 평가(In-vitro test)	3
(2) 엔도톡신(발열물질)과 박테리아의 살균력	3
(3) 헤모크린® 세척력	3
1) 바이오 필름 제거력	3
2) 바이오 필름에 대한 적용	3
3) 단백질 등의 유기물질 제거력	3
4) 프로테인 케이크의 제거력	3
5) 오염된 연결튜브에 대한 세척력	3
6) 실리콘 튜브 내부의 오염물의 확인	3
7) 스케일 제거	3
3. 헤모크린®의 안전성	3
(1) 생물학적 적합성	3
(2) 기기내 잔류성	3
(3) 부식성	3
4. 헤모크린®의 용법 및 용량	3
5. 보관 및 주의사항	3
III. 결론	3
IV. 참고문헌	3

I. 서론

1902년 Ferry와 Novy에 의해 최초로 개발된 과초산은 높은 반응성에 의한 불안정성 때문에 유통, 보관에 어려움이 있어 실용화되지 못하였으나 1970년대 후반 독일에서 보다 안정되고 유통이 가능한 기술이 개발이 되면서 과초산계(Peracetic Acid) 세척·소독제로서 산업 현장에서 실용화되기 시작하였다. 특히 저온·저농도에서 신속하고 뛰어난 살균 효과와 세척 기능이 동시에 이루어 지며, 사용자의 안전성과 2차 환경오염이 발생하지 않는 환경친화성이 주목 받기 시작하면서 유가공, 음료, 주류 및 식품 류와 화장품 공장의 제조 설비와 의료장비, 기기의 세척과 소독을 목적으로 폭 넓게 이용되고 있다. 의료용 과초산계 소독·세척제는 1980년대 중반부터 미국을 중심으로 만성신부전증(end stage renal disease)환자의 혈액투석 시술에 사용되는 투석기 재사용(dialyzer reprocessing)에 이용되기 시작하여 인공투석장치의 소독·세척제로 널리 이용되고 있다.

인공투석장치의 소독·세척제는 각 장치제조사의 권장사항에 따라 약간의 차이가 있으나 가장 많이 사용되고 있는 방법은 [산 + 차아염소산 나트륨] 또는 [구연산(열탕) + 차아염소산 나트륨]으로, 소독과 세척의 역할을 별도 진행하는 방법으로 사용자의 불편함이 높고 효능도 떨어지는 단점이 있고 차아염소산 나트륨은 금속류에 대한 부식 문제 등으로 인해 사용량이 급격히 감소하고 있는 실정이다. 특히, 차아염소산은 사용 후 일어나는 이차반응에 의한 환경 오염과 정화조의 정화능력 상실 등의 여러 가지 환경오염의 문제 발생으로 국내 외적으로 규제를 하고 있는데, 일본의 동경도(東京都)의 경우 의료시설을 포함한 공공시설에서의 폐액 중의 집중 관리대상 48 개 성분중의 하나로 규정하고 그 사용량을 집중적으로 관리 및 규제를 취하고 있다.¹⁾ 인공투석장치의 과초산 소독·세척제의 사용은 세척과 소독제의 병합 사용의 불편함을 해소하여 소독과 세척 기능을 동시에 진행되고, 배출 시 자연 분해성 높아 2 차 환경오염에 대한 우려가 없기 때문에 그 사용이 급격히 늘어나고 있다.

헤모크린®은 국내 최초로 자체 개발한 특허 기술로 유일하게 전문의약품으로 등록된 인공투석장치의 전문 소독·세척제로서 미국을 제외한 국가 중 세계 최초로 FDA(US Food & Drug Administration) 및 CE(Conformité Européene, European Conformity)에 인정 등록된 제품이다. 특히, 고효율 투석기(high flux dialyzer)와 중앙공급장치 (CDS system)을 사용하는 일본의 투석시설에서 발생하는 protein cake 등의 바이오 필름에 대한 발생 억제와 제거력에 탁월한 효능을 발휘함이 일본투석학회(JSDT, Japanese society for Dialysis Therapy)에 임상실험 결과 발표로 입증되어 현재 일본 내 시판되고 있는 인공투석장치의 과초산 소독·세척제 중 판매량 선두를 달리고 있다.

헤모크린®의 특성은 과초산과 과산화수소를 주성분으로 한 산성 살균제로 살균 속도가 빠르고 저온, 저농도에서도 그 살균력 및 세척력이 뛰어나며, 다양한 조건에서 농도 관리가 용이하고, 제품의 효능이 장기간 지속되는 우수한 안정도와 자연에서 완전 분해되는 환경친화성, 기기 장치 및 배관 내 스케일의 지속적이고 효과적인 제거력 등이다. 헤모크린®을 사용하는 동안 인공신장기 및 정수기와 정수공급장치의 정기적 세척·소독을 위해 별도의 화학약품이 필요하지 않으므로 전기, 물, 시간을 절약 할 수 있어 경제성과 사용자의 편의성을 획기적으로 개선 할 수 있다.

사용자와 혈액투석장치 및 시설의 관리자 등의 올바른 이해와 사용의 편의를 위하여 제품 개발 시부터 실시된 각종 시험 결과를 비롯하여 제품 출시 후 5 년에 걸친 국내외의 연구 및 임상시험 결과를 토대로 이 안내 자료를 만들었다.

II. 연구내용 및 제품시험

1. 헤모크린®의 일반적 특성

(1) 조성

- 주성분: 과초산(Peracetic acid) 1.73%
- 부성분: 과산화수소(Hydrogen peroxide) 5.95%이하
- 용 제: 초순도 정수(AAMI qualified water) 적량

각 성분은 제품 중에서 일정비율로 화학적 평형상태를 유지하고 있으며, 각각의 역할이 동시에 진행됨에 따라 시너지 효과를 나타낸다.

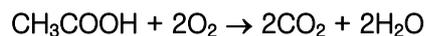
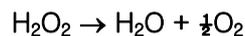
과초산과 과산화수소는 과산화물 (-O-O-)로서 유기물과 접촉함으로써 라디칼 반응에 의해 살균효과를 발휘한다. 과초산은 단시간에 살균효과를 발휘하고, 과산화수소는 장시간 살균효과를 얻는 동시에 유기물을 박리(剝離)하는 작용을 한다. 공존하는 초산은 칼슘염으로 대표되는 장치 내 배관에 흡착된 무기물의 세척작용을 한다.

(2) 물리적 특성

- 성 상: 흰색 플라스틱 용기에 든 무색 투명한 액
- 전형적인 초산냄새
- 비가연성, 불연성
- 물과 혼합이 쉬워 살균 후 헹굼이 간편
- pH: 0.3~1.0
- 밀 도: 1.1 g/cm³
- 어 는 점: -15℃

(3) 환경친화성²⁾

헤모크린®은 미생물의 단백질 성분, 투석된 대사물 등과 반응하여 과초산은 초산과 산소로, 과산화수소는 물과 산소로 분해된다. 그리고 초산은 탄산염의 용해 제거에 사용되거나 과초산과 과산화수소의 발생기 산소에 의해 산화되고, 배출 후 폐액 및 공기 중의 산소와 반응하여 최종적으로 물과 이산화탄소로 분해된다.



다음은 일본 아키다 적십자 병원에서 과초산계 소독제의 사용에 따른 정화조 내의 BOD 변화에 대하여 2003년에 JSDT에 Mr. Kumagai가 발표한 결과를 요약한 것이다. 인공 신장실에서 혈액투석 시술에 의해 발생하는 폐액은 사용된 투석액, 소독·세척제, 정제수 그리고 환자에게서 배출된 물질 등으로 이루어져 있다. 특히, 투석액의 경우 함유한 글루코스의 농도에 따라 BOD값이 차이가 있다. 글루코스를 0.1% 와 0.15%를 함유

한 투석액의 BOD값은 각각 1100ppm과 1300ppm으로 아주 높게 측정되었다. 이에 일본의 한 지역 보건환경연구원에서는 의료시설의 정화조내의 폐액에 대한 BOD값을 정기적으로 측정하여 그 결과에 따라 환경오염 정도를 관리하고 있다. 아래 그림은 3년간 측정된 BOD값을 도식화 한 것이다. 높은 BOD값을 가지는 투석액이 대량 방출되지만 정화조의 방류수의 BOD는 낮은 값을 유지하였다. 이는 과산화소독제인 헤모크린®이 배수되는 과정에서 많은 양의 산소가 발생하여 정화조 내에 공급되고 투석액, 소독액 및 투석 후의 노폐물이 머무르는 동안 이 산소가 유기물을 분해함으로써 낮은 BOD값을 유지한다고 발표하였다.

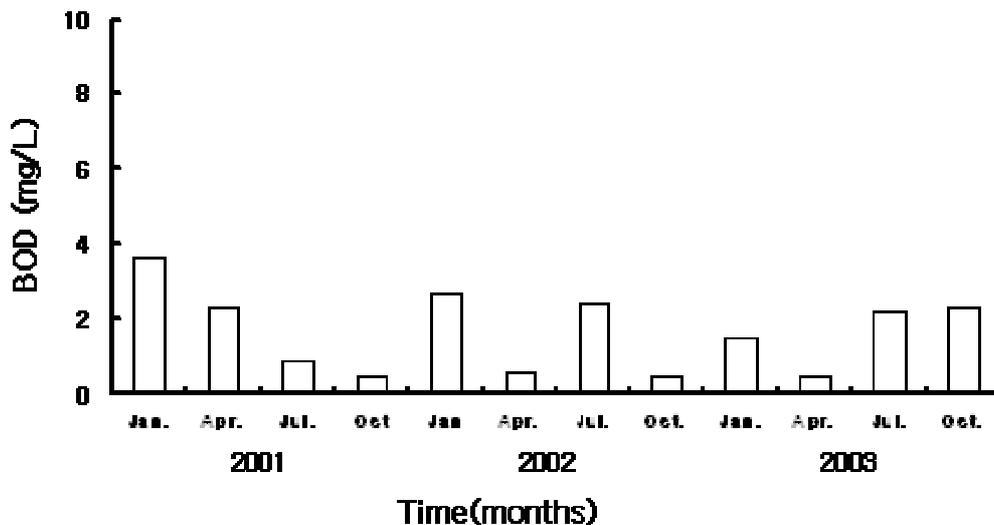


그림 1. 투석 폐수의 3년간의 BOD 변화

2. 헤모크린®의 효능

FDA에서는 포자에 살균력을 나타내고 또한 결핵균을 10^6 이상 사멸시킬 경우 강한 수준의 소독제(high level disinfectant)로써 인정을 하고 있으며²⁾, 현재 FDA는 강한 수준의 소독제로서 알데히드계 소독제와 과산화소독제만을 인정하고 있다. 아래의 시험 결과는 당사 미생물 연구팀과 국내연구기관인 부경대학교, 한국화학시험연구원과 해외 연구기관인 오스트리아 HygCen Centrum fur Hygiene und Medizinische Produktsicherheit GmbH 연구소, 중국 질병관리센터(Chinese center for disease control and prevention)에서 실시한 시험결과를 요약하였다. 그 결과, 포자를 비롯한 결핵균, 곰팡이, 세균에 대하여 완전한 균의 사멸을 확인하였다.

(1) 병원성미생물에 대한 살균력 평가(*In-vitro* test)

표 1. 국내기관에서 실시한 살균력 시험 결과

시험기관	시험 미생물	생균수 (CFU/ml)	희석배수	방해물질	사멸시간
KRD 의화학연구소	세균				
	<i>E. coli</i> ATCC 2592	1.2×10 ⁶	100배	-	5분
	<i>S. typhimurrium</i> ATCC 14028	1.3×10 ⁶	100배	-	5분
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	1.3×10 ⁷	100배	-	5분
	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10051	1.3×10 ⁶	100배	-	5분
	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	1.3×10 ⁶	100배	-	5분
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	1.4×10 ⁷	100배	-	5분
	결핵균				
	<i>M. tuberculosis</i>	1.0×10 ⁸	34배	-	5분
	곰팡이				
	<i>C. albicans</i> ATCC 10251	1.4×10 ⁷	50배	-	5분
<i>T. mentagrophytes</i> ATCC9533	5.0×10 ⁶	50배	-	10분	
부경대학교	세균				
	<i>E. coli</i> KCTC 1039	1.3×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>E. coli</i> KCTC 1039	1.3×10 ⁷	34배	1% Blood	5분
	<i>S. choleraesuis</i> KCTC 2425	1.0×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>S. aureus</i> KCTC 1928	1.0×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>S. aureus</i> KCTC 1928	1.0×10 ⁷	34배	Hard water	5분
	MRSA	1.9×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>K. pneumoniae</i> KCTC 2245	3.8×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>P. aeruginosa</i> KCTC 2641	3.6×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>P. aeruginosa</i> KCTC 2641	3.6×10 ⁷	34배	1% yeast extract	5분
	<i>P. mirabilis</i> KCTC 2510	2.8×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>B. subtilis</i> KCTC 1022	1.2×10 ⁷	34배	-	5분
	곰팡이				
	<i>C. albicans</i> KCTC 7121	1.0×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>T. mentagrophytes</i> KCTC 6316	1.0×10 ⁶	34배	-	5분
포자					
<i>B. subtilis</i> KTCT 1022	2.0×10 ⁴	34배	-	10분	
화학시험연구원	<i>E. coli</i> ATCC25922	2.0×10 ⁷	34배	-	5분
	<i>S. aureus</i> ATCC6538	1.8×10 ⁷	34배	-	5분

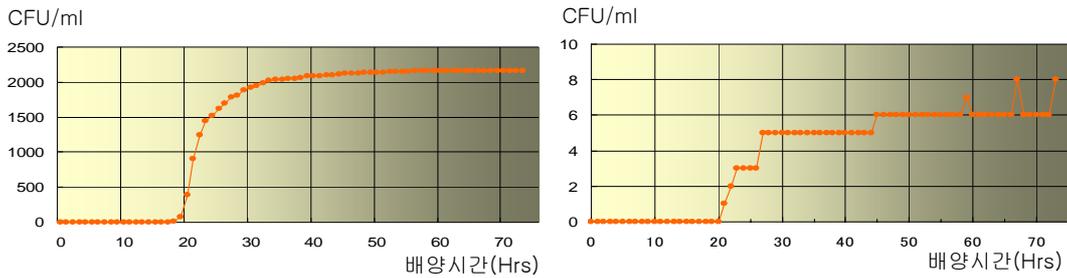
표 2. 해외기관에서 실시한 살균력 시험 결과

시험기관	시험미생물	생균수 (CFU/ml)	희석배수	방해물질	사멸시간	
HygCen Centrum für Hygiene und Medizische Produktsicherheit GmbH, Austria	세균					
	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	2.0×10^9	100 배	Dirty conditions*	1 분	
	<i>E.hirae</i> ATCC 10541	2.2×10^9	100 배	Dirty conditions	1 분	
	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 15442	2.0×10^9	100 배	Dirty conditions	1 분	
	결핵균					
	<i>M.terrae</i> ATCC 15775	1.9×10^9	25 배	Dirty conditions	10 분	
	<i>M.terrae</i> ATCC 15775	1.9×10^9	33 배	Dirty conditions	15 분	
	곰팡이					
	<i>C.albicans</i> ATCC 10231	3.1×10^8	50 배	Dirty conditions	2 분	
	Simulated test					
	세균					
	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	4.5×10^9	100 배	Dirty conditions	5 분	
	<i>E.hirae</i> ATCC 10541	1.5×10^9	100 배	Dirty conditions	5 분	
	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 15442	1.3×10^9	100 배	Dirty conditions	5 분	
결핵균						
<i>M.terrae</i> ATCC 15775	2.4×10^9	33 배	Dirty conditions	5 분		
곰팡이						
<i>C.albicans</i> ATCC 10231	2.1×10^8	100 배	Dirty conditions	5 분		
중국질병예방통제 중심(CCDC)	세균					
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	2.3×10^7	80 배	-	5 분, $> 10^5$	
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC15442	3.1×10^7	80 배	-	5 분, $> 10^5$	
	곰팡이					
	<i>B. albicans</i> ATCC10231	2.1×10^6	80 배	-	5 분, $> 10^4$	
	포자					
	<i>B. subtilis</i> ATCC 9372 (Stainless steel piece)	1.0×10^6	33 배	-	1 시간, $> 10^6$	
<i>B. subtilis</i> ATCC 9372 (hemostatic forceps)	1.2×10^5	33 배	-	1 시간, $> 10^5$		

* Dirty conditions: 0.3% albumin +0.3% sheep erythrocytes

(2) 엔도톡신과 박테리아의 살균력

정제수 내에 존재하는 엔도톡신(Endotoxin, 발열성 물질)과 박테리아는 혈액투석 시 대량의 정제수에 노출되는 만성신부전증 환자에게는 치명적인 영향을 미치기 때문에 AAMI을 비롯한 의료 선진국에서는 가이드 라인을 규정하여 준수토록 하고 있다. 엔도톡신은 박테리아의 세포외벽에 존재하는 물질로 살아있는 동안에는 발현되지 않지만 박테리아가 증식하거나 사멸할 때 세포벽이 깨지면서 외부로 방출된다. 또한 박테리아와의 상관관계에 대한 연구가 계속되고 있으나 현재까지는 특별한 상관관계를 나타낸다는 보고가 없어 각각에 대한 관리가 필요한 것으로 인식되고 있다.



A사 과초산계 제품 50 배 희석액 사용 후 헤모크린® 50 배 희석액 사용 후

그림 2. A사 제품과 헤모크린®을 사용한 배관 소독 시 총 균수의 감소

일본 아키야마 병원에서 A사의 과초산계 제품과 헤모크린®을 각각 실제 사용농도인 50배로 희석하여 정제수 배관을 소독한 후 정제수를 채취하여 총 균 수의 변화를 자동으로 측정하는 장치를 이용하여 배양시간에 따른 개체 수를 측정하였다. 그 결과 헤모크린®을 사용한 경우, A사에 비해 약 200배 이상의 살균 효과를 가지고 있음을 알 수 있었다.³⁾

또한 기존의 A사 과초산계 제품을 사용하던 기기에 헤모크린®을 사용하였을 때 엔도톡신 수치 변화를 관찰 한 결과, 헤모크린®을 사용하면서부터 엔도톡신 수치가 전체적으로 낮아졌음을 알 수 있었다.

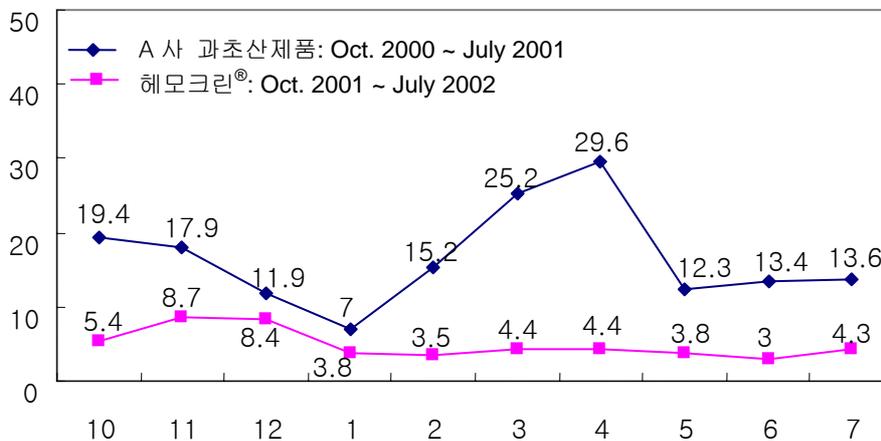


그림 3. A사제품과 헤모크린®을 사용한 소독 시 정제수 공급장치 후 배관의 Endotoxin 감소

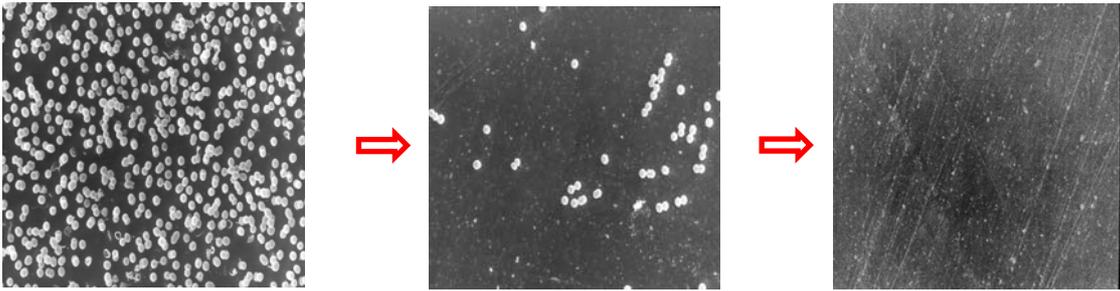
위의 두 시험결과에서 헤모크린®이 타 과초산계 제품에 비해 탁월한 박테리아 살균력과 엔도톡신 제거력을 가지고 있음을 알 수 있다.

(3) 헤모크린®의 세척력

1) 바이오 필름 제거력

바이오 필름(Adherent micro colony)은 입자표면 또는 내부에 고정화된 미생물로 형성되어 있거나 생체의 고분자 물질(extra cellular polymer substance: EPS)에 둘러싸인 막이다. 이러한 바이오 필름은 그 속에 존재하는 미생물이 소독제등의 영향을 받지 않거나 적게 받게 하는 방패역할을 하며, 기기의 내부 및 정수장치 배관의 오염원이 된다.

아래의 사진은 *in vitro* 상에서 생성 시킨 바이오 필름에 대한 헤모크린®의 제거력을 약 6 개월간 관찰한 결과이다.



헤모크린® 처리전

헤모크린® 20 분 처리

헤모크린® 사용 6 개월 후

그림 4. 헤모크린®의 바이오필름 제거력

2) 바이오 필름에 대한 적용

그람음성 간균과 진균으로 이루어진 바이오 필름을 채취하여 차아염소산계 소독제, A 사 과초산계 제품과 헤모크린®을 사용하여 바이오 필름의 변화를 관찰하였다. 그 결과 헤모크린® 50 배 희석액에 담긴 바이오 필름이 시간이 경과할수록 분해되는 것을 확인할 수 있었다.⁴⁾

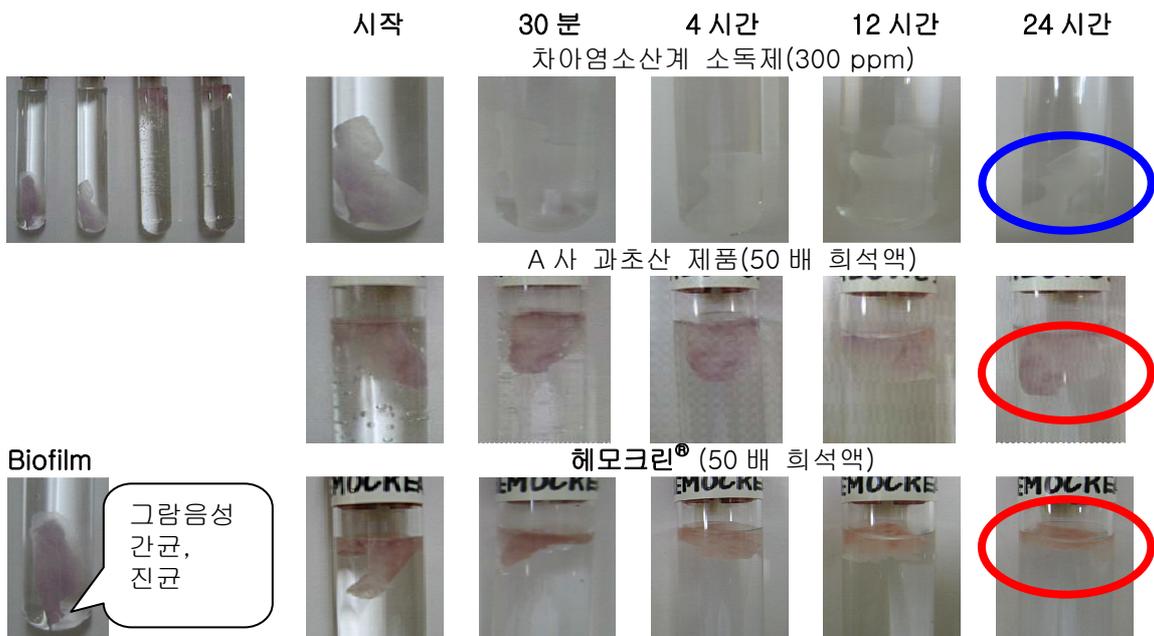


그림 5. 헤모크린®의 바이오 필름의 분해 효과

3) 단백질 등의 유기물질 제거력

헤모크린®의 유기물질 제거력을 시험하기 위해 간질환(GOT68, GPT74), 당뇨병(328 mg), 신장 및 뇨관 결석으로 인한 혈뇨(24시간 뇨)와 혈청 알부민 20%를 탄소전극을 이용한 Voltammetry로 4% 헤모크린®의 세척력을 시험하였다.

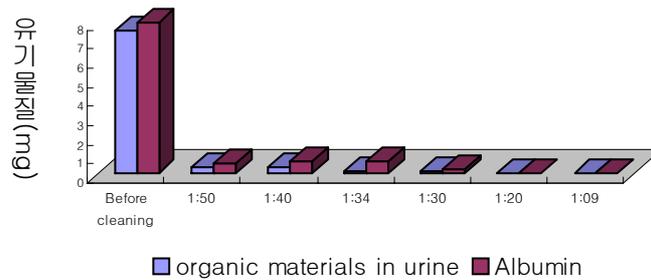


그림 6. 헤모크린®의 희석비에 따른 유기물 제거력

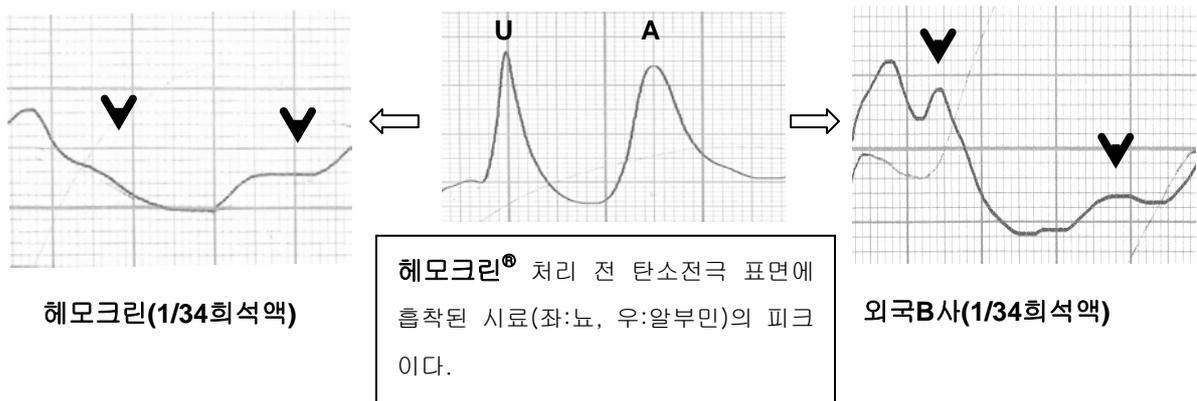
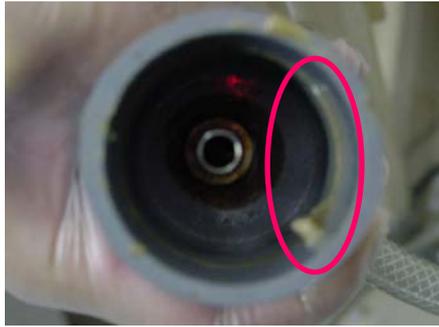


그림 7. 헤모크린®의 유기물 제거 효과

위의 그래프는 헤모크린® 처리 후와 외국 B 사 제품의 유기물질(단백질 등) 제거력 비교 시험 결과이다. B 사의 제품인 경우 상당히 많은 양의 뇨 중 유기물질과 알부민의 제거되지 않았다는 것을 알 수 있으며, 반면, 헤모크린®은 대부분의 뇨 중 유기물질과 알부민을 모두 깨끗이 제거하였다.

4) 단백질 케이크의 제거력

중앙공급시스템의 혈액투석장치와 고효율 투석기(공경 80Å 이상)를 사용하는 일본의 투석환경에서 가장 문제시 되고 있는 것은 투석 후 폐액 중에 포함된 환자에게서 배출된 단백질을 포함한 물질이 폐액 라인에 흡착되어 발생하는 단백질 케이크(protein cake)이다. 이 단백질 케이크는 배관의 막힘 현상을 비롯한 원내 감염의 위험성을 잠재하고 있기 때문에 그 제거에 대한 각종 소독세척제의 사용경험을 각종 학회에서 발표되고 있다.



차아염소산 나트륨 + A 사 과초산제품 병용 사용



헤모크린 6 개월 간 사용 후

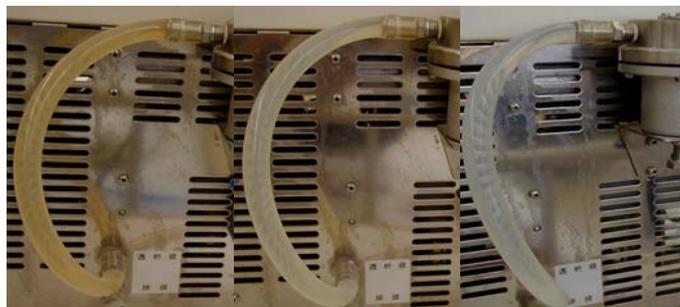


그림 8. 헤모크린®의 프로테인 케이크 제거 효과

위 사진은 일본 내 투석시설 중 차아염소산 나트륨과 A사의 과초산계 소독제를 병용하여 실시한 소독·세척의 결과이다. 발생된 혈액투석장치의 폐액 튜브와 배관에 흡착된 프로테인 케이크가 헤모크린®을 6개월간 사용하여 완전히 제거 되었다는 사용경험을 2004년도 JSDT에서 발표한 것으로 헤모크린®의 뛰어난 세척력을 확인 할 수 있다.⁵⁾

5) 오염된 연결튜브에 대한 세척력

헤모크린®을 Nikkiso machine 에 대해 24 주간 실제 사용결과를 2003 년 JSDT 에서 Mr. Otohe 가 발표하였다. 초산과 염소계 소독제를 병행하여 바이오 필름 등으로 오염된 튜브가 헤모크린®을 24 주간 사용하여 튜브 내면의 오염물이 완전히 제거됨 을 확인할 수 있다.⁶⁾



헤모크린® 사용 전 6 주 사용 후 24 주 사용 후
그림 9. 헤모크린®의 튜브에 대한 세척력

6) 실리콘 튜브 내부의 오염물의 확인

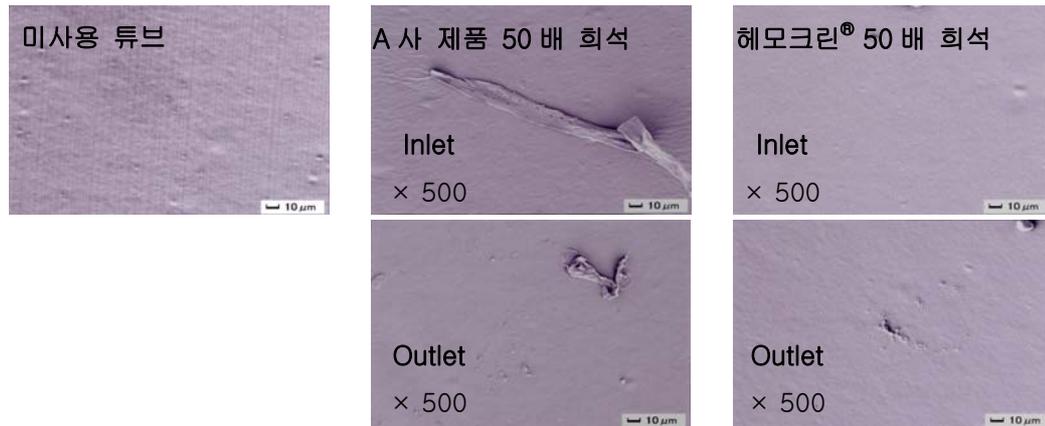


그림 10. 복식펌프 급·폐액부 실리콘 튜브 내표면에 대한 헤모크린®의 세척력

인공투석장치의 내부의 복식펌프에 연결된 실리콘 튜브의 내면을 전자현미경으로 촬영한 것이다. A사의 과초산계 제품과 차아염소산 나트륨을 병행 사용한 튜브와 헤모크린® 50배 희석액을 사용한 튜브의 내면을 촬영한 결과 헤모크린®을 사용한 튜브의 내면이 훨씬 깨끗하다는 것을 알 수 있다. 이 결과는 Mr. Akiyama에 의해 Smiyishigawa 병원에서 시험한 결과로서 일본 HDF 연구회 10회에 발표되었다.⁷⁾

7) 스케일 제거⁷⁾

장기간 사용한 인공신장기에서 발생하는 무기 오염물 시료를 장치 내 배관에서 채취하여 X-선 회절분석법으로 분석한 결과, 탄산칼슘(Calcium carbonate)이 주성분인 것으로 판정되었다. 헤모크린®의 스케일 제거력을 측정하기 위해 실온에서 24시간 동안 탄산칼슘에 대한 헤모크린®의 용해능을 측정한 결과 3.88 g/ 100 ml 였다. 이는 타 과초산계 소독제에 비해 헤모크린®의 용해능이 월등히 뛰어남을 알 수 있다.

헤모크린®	A사 제품	B사 제품
3.88 g/100 ml	1.00 g/100 ml	2.04 g/100 ml

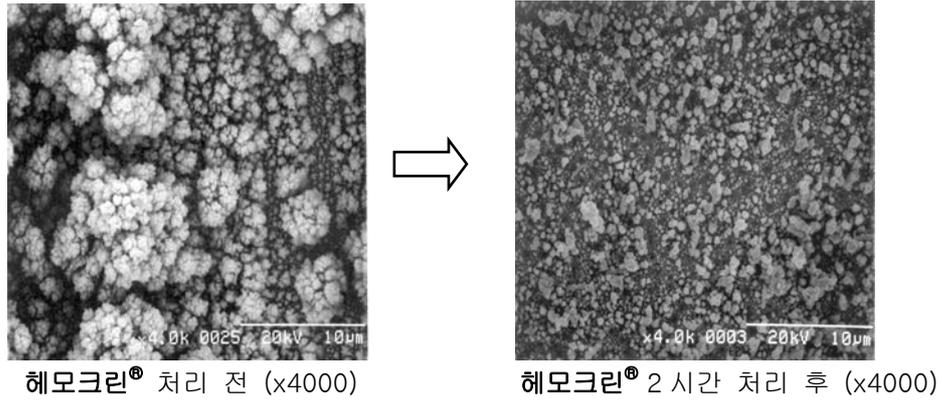
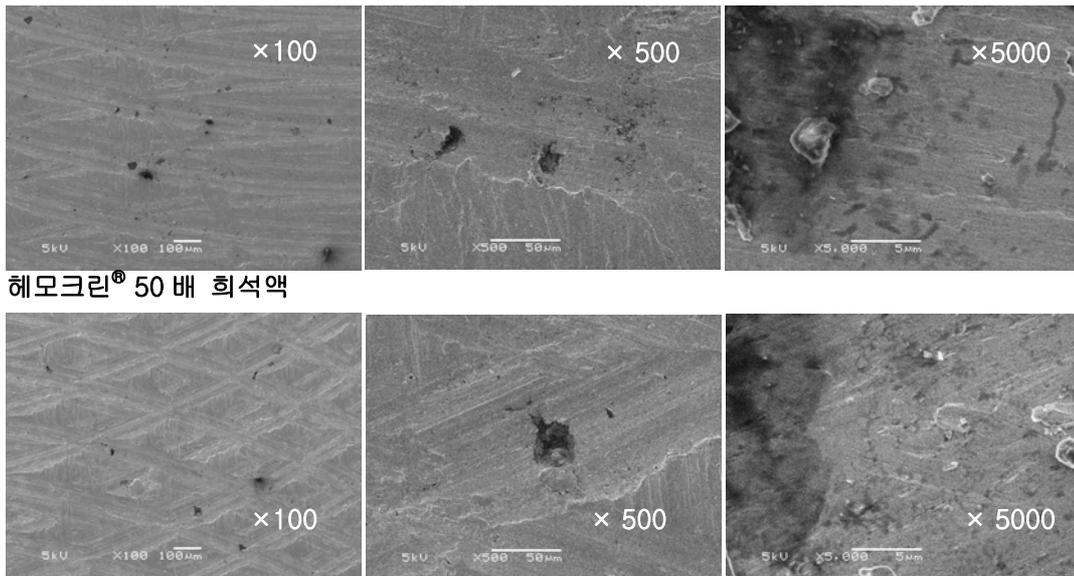


그림 11. 헤모크린®의 스케일 제거력

위의 사진은 인공투석장치의 센서 부분에 흡착된 오염물을 전자현미경으로 촬영하고 헤모크린® 33 배 희석액으로 처리한 후 그 변화를 촬영한 것이다. 2 시간 후 오염물의 제거가 확연히 나타남을 알 수 있다.

A 사 과초산계 제품 50 배 희석액 사용



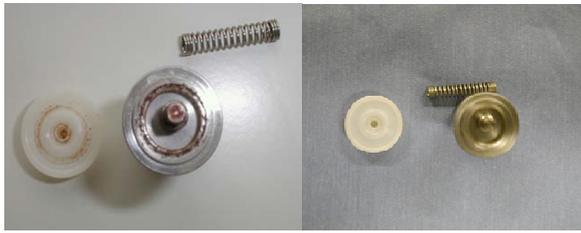
헤모크린® 50 배 희석액

그림 12. 스테인레스 외관에 대한 헤모크린®의 세척력

Mr. Akiyama 가 Sumiyishigawa 병원에서 실제 헤모크린®과 A 사의 과초산계 제품을 혈액투석장치에 각각 사용한 후 스테인레스의 표면을 전자현미경으로 관찰한 결과로서 일본 HDF 연구회 10 회에 발표하였다. 사진에서 나타난 바와 같이 헤모크린®의 사용 후 그 표면이 더욱 깨끗함을 알 수 있다.

다음은 염소계 소독제와 헤모크린®에 대하여 electronic valve 외 부품에 대하여 사용한 예를 비교하였다. 염소계 소독제를 사용하여 2 년간 사용한 스테인리스 부품은 산화에 의한 부식이 발견되었으나 과초산계 소독제인 헤모크린®을 3 년 6 개월간

사용하였을 때는 발생한 녹이 제거되었고 초기의 상태를 유지되고 있음을 확인하였다고 발표된 사례가 있다.⁶⁾



염소계 소독제
2년 사용



염소계 소독제
4년 6개월 사용

헤모크린®
3년 6개월 사용

헤모크린®
3년 6개월 사용

그림 13. 헤모크린®의 세척력

3. 헤모크린®의 안전성

(1) 생물학적 적합성

중국 질병관리센터(Institute for Environment Health and Related Product Safety(IEHS), Chinese Center for Disease Control & Prevention)에서 헤모크린®의 생물학적 적합성을 시험한 결과로 단회투여 독성의 경우 암컷은 LD₅₀ = 2330 mg/kg, 수컷은 LD₅₀ = 3690 mg/kg으로 나타나 구연산⁸⁾에 비하여 55% 낮은 수준이고 유전독성시험 및 생식독성시험에서도 기형을 유발하지 않는다고 나타났다.

표 3. 헤모크린®에 대한 생물학적 적합성 시험결과

시험기관	시험방법	시험동물	결과
중국 질병관리센터 (CCDC*)	단회투여독성	작은 쥐	암컷 LD ₅₀ = 2330 mg/kg 수컷 LD ₅₀ = 3690 mg/kg
	유전독성 (쥐 골수 적혈구 소핵시험)	작은 쥐	기형을 유발하지 않음
	생식독성(정자기형)	작은 쥐	기형을 유발하지 않음
Nelson**	피부자극	토끼	자극 없음
	피부감작성(Sensitization)	돼지	자극 없음
Toxikon***	피부독성	토끼	독성 없음
	피부독성(28일 반복투여)	토끼	약간의 자극, 독성 없음
	안정막자극	토끼	약간의 자극
	단회투여독성	쥐	LD ₅₀ < 2000mg/kg

*CCDC: China center for disease control and prevention

**Nelson: Nelson Laboratories, Inc. Salt Lake in the US

***Toxikon: Toxikon Corp. Massachusetts in the US

(2) 기기 내 잔류성

세척 후 인공신장기 내의 헤모크린®의 잔류성을 검사하기 위해 30분 간의 수세 시 배

출되는 물을 2분 간격으로 채취하여 pH를 측정하였다. 헤모크린® 세척 후 인공신장기 배출수의 pH는 공급되는 RO수(pH 5.4)와 동일하며 하수 배출 기준인 pH 5~9를 만족하였다.

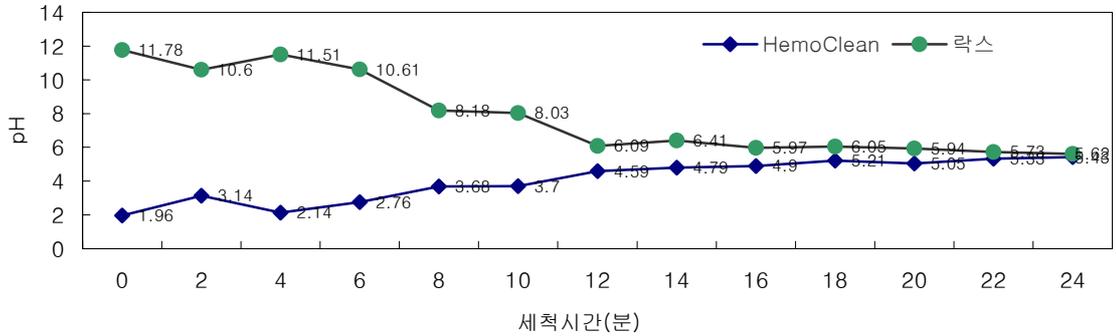


그림 14. 소독액 사용 후 세척 시간 동안 배출수의 pH의 변화

다음은 2002년 JSDT에 Mr. N.Ono에 의해 발표된 자료이다. 나타난 바와 같이 헤모크린®의 주성분인 과산화수소가 짧은 시간에도 잔류하지 않음을 확인 할 수 있었다.⁹⁾

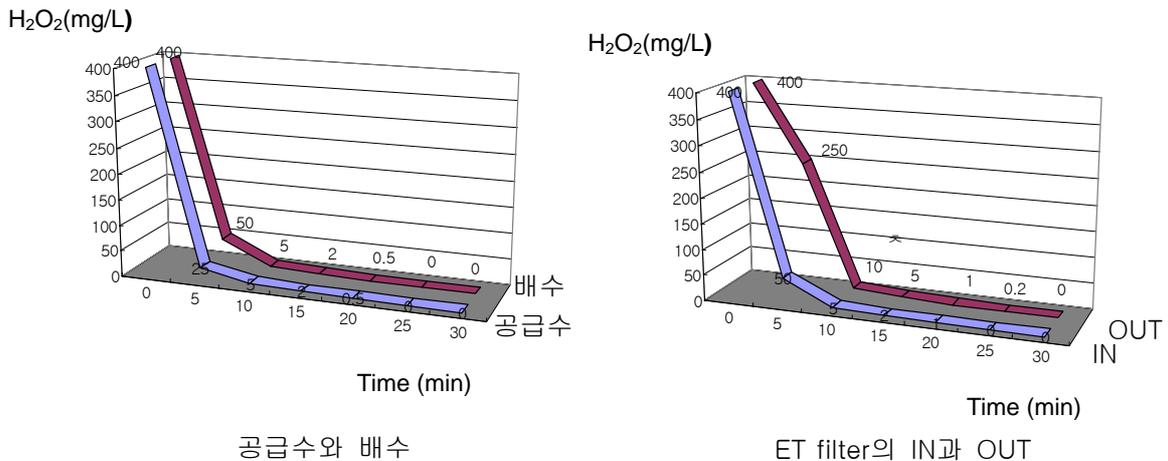


그림 15. Post Rinse 시 각 부분에서의 과산화수소의 잔류성

(3) 부식성

헤모크린®의 안전성을 시험하기 위해 금속, 합성수지류, 실제 투석장치에 사용된 장치 내 부품을 사용하여 그 부식성을 관찰하였다. KS-D0222에 따라 시편의 전 표면적을 10~30 cm²되게 채취하고 시편에 스케일이 부착되었을 경우 산 처리하여 제거한 후 헤모크린® 원액, 10배, 35배 희석용액에 각각의 시편을 25℃에서 5일간 방치 후 중량법으로 결과를 측정하였다. 인공신장기내의 O링, 스프링, 배관, 연결튜브도 원액을 사용하여 위와 동일한 방법으로 실험하였다.

표 4. 부품별 물질적합성

(단위: g)

부품명	용출 전	용출 후	변화량
L-tube	4.36	4.36	0.00
O-ring	0.08	0.08	0.00
Spring	0.25	0.25	0.00
Cap	28.29	28.29	0.00
Pipe	13.37	13.37	0.00
PVC tube	10.87	10.87	0.00
Nipple	12.14	12.14	0.00

표 5. 재질별 물질적합성

(단위: g)

Material type	3%	5%
Aluminum 99.5	0.00	0.00
Stainless Steel	0.00	0.00
Tinned Iron	0.00	0.00
Galvanized Iron	0.00	0.00
PVC	0.00	0.00
PP	0.00	0.00
PE	0.00	0.00
Silicon	0.00	0.00
Polyurethane	0.00	0.00
Teflon	0.00	0.00

4. 헤모크린®의 용법 및 용량

- 1) 이 약은 과초산을 사용하여 세척이 가능하도록 희석농도와 세척시간이 규정된 인공 신장투석기에 한하여 사용된다.
- 2) 이 약의 희석농도와 세척시간은 장비의 매뉴얼에 따른다.
- 3) 기기의 소독이 완료된 후 장비를 사용하기 전에 과산화수소 잔류검사 스트립 등을 이용하여 반드시 이 약의 잔류성을 확인하여 과산화수소로서 0.5ppm 미만임을 확인한다.

혈액투석장치의 각 제조사의 매뉴얼에 따른 희석농도와 세척시간은 아래의 표와 같다. 기기의 소독모드가 종료된 후 투석 전에 소독제의 잔류성을 시험하여 소독제가 기기에 잔류하지 않음을 확인한다. 소독제의 잔류성을 시험하는 방법은 기기 매뉴얼을 참고할 수 있다.

표 6. 기기별 사용 예

	Type	Dilution rate	Consumption (ml)	Pre rinse (min)	Infusion (min)	Contact time (min)	Post rinse (min)
Gambr o	WRO membrane (polyamide)	1/25~1/50	Set	10	Set	10~40	~240
	AK 90/95	1/20~1/3	~100	10	7	30~40	40 ~
	AK 100	1/35	60	10	App. 3	Over night	30 ~
	AK 200 Ultra	1/35	60	10	7	Over night	30 ~
	COBE C-3	1/9	250	-	9:45	-	18:30
1/9		250	5	10	90	35	
Phoenix	1/25	220	-	15		15	
FMC	2008/4008	1/25	~ 50	-	-	15	25
Nikkiso	DBB22B/26B	-	60 ~ 80	30	30		30
	DBB27B	-	60	20	0.5	50	50
Nipro	SURDIAL / II	1/43~1/4	100 ~ 110	10	10 ~ 15	60	30
	NCU 12	1/43~1/4	100 ~ 110	10	20	60	30
Toray	TR-321EVX (Taiwan)	1/22.33	150	10	15	15	40
	TR-321/322 TR-01 (Japan)	1/35	-	30	15	99	60
	TR-3000	1/50*	150	10	15	25	30
	TR-8000	1/50*	200	10	15	25	30
Baxter	550/Meridian	1/35	255	2	16:05	30	6:25
JMS	SID2001	1/35	200	20	10~15	40~60	35
	SDS2000/3000						
	SDS20						
MED-TECH	GSD-2000	1/35	250	set	set	5 h	15~150
	NHD-2000	1/35	250	10	20	20	60
B. Braun	Dialog	-	90	30			25
Bellco	Formula	1/30	~120	-	11		30

위 표에 제시된 소독방법은 기기사별 매뉴얼에 따른 일반적인 방법이며 사용환경에 따라 헤모크린®의 양 및 소독시간을 기기에서 조절할 수 있다.

* 헤모크린®의 권장 희석비율(1/20 ~ 1/35)보다 낮은 경우(사용농도가 낮은 경우, ex. TR3000, TR8000) 충분한 소

독세척을 위해 보완절차가 필요한 경우도 있다. 이 경우는 기기제조사의 서비스 센터 또는 당사에 문의하시기 바랍니다.

5. 보관 및 주의사항

(1) 경고

- 이 약은 인체에 적용하는 것이 아니므로 절대 인체에 직접 투여하지 말 것

(2) 다음 환자는 이 약으로 처리된 투석기를 사용하지 말 것

- 과산화수소와 과초산에 대해 민감성이 있는 환자

(3) 일반적인 주의

- 이 약은 용법 용량의 지시사항 이외의 다른 방식으로 사용되어서는 안 된다.
- 이 약은 눈 또는 피부에 닿으면 손상 또는 피부자극을 유발할 수 있다. 따라서 취급 시 피부, 옷 등에 닿지 않도록 주의하여야 한다. 취급 후 완전히 씻어야 하며, 눈이나 피부에 접촉한 경우, 즉시 많은 양의 물로 세척하여야 한다.
- 이 약의 모든 사용자는 의료용구의 오염방지 및 소독과 화학소독액 등과 같은 독성물질의 취급요령을 숙지하고 있어야 한다. 사용 전에 이 약의 주의사항 및 용법용량을 철저히 숙지하여야 한다. 특히 투석 치료 후의 린스 과정은 이 약의 효능을 충분히 발휘할 수 있도록 하는 과정이므로 장비 매뉴얼에 언급된 대로 린스를 실시한 후 세척을 실시한다.
- 사용할 때는 피부와 눈과의 접촉을 피하고 장갑, 눈 보호대 및 기타 적절한 보호장비 또는 의류를 착용하여야 한다.
- 용법용량에 따라 사용하여야 하면 그렇지 않을 경우 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 사용책임자는 이의 사용을 잘 관리하여야 한다.
- 삼키면 위험하므로 만약 삼켰을 경우 즉시 많은 양의 물을 마셔서 희석시키고, 절대 토하려고 시도하지 않아야 하며 의사에게 연락하여 조치를 취하여야 한다. 또한 점막손상이 있을 수 있으므로 위 세척을 실시하지 말아야 한다.

(4) 상호작용

- 이 약과 병용할 때 점막에 손상을 입히거나 효과를 감소시킬 수 있는 표백제와 같은 알칼리성물질과는 섞어 사용하여서는 안 된다.

(5) 보관 및 취급상의 주의

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 직사광선이나 고온에서 장기간 보관하지 말아야 한다.
- 이 약 또는 이 약의 희석액은 산화제와 같은 연소성이 있는 물질 또는 가연성 물질과의 접촉을 피하여야 한다.

- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이 약 원액을 용기 그대로 보관하여야 하며, 통기구 마개를 만지지 말아야 한다.
- 사용한 약은 어떠한 경우에도 다시 용기에 주입하지 말고 폐기한다.

(6) 포장/ 저장방법/ 유효기간

- 포 장: 5 L X 2 /Box
- 저장방법: 실온보관(1~30℃)
- 유효기간: 제조일로부터 12개월(미 개봉 원액)

III. 결론

세계의 많은 연구기관에서 알데히드계와 염소계 소독제의 환경 오염 및 독성에 관한 많은 보고를 하고 있다. 특히 경제적인 문제로 혈액투석장치, 정수기 및 정수공급장치 세척 및 소독용으로 아직도 다수가 사용되고 있는 염소계 소독제는, 배관 스케일의 주된 물질인 탄산칼슘 및 철의 부식물질, 바이오 필름을 충분히 제거하지 못하고 오히려 기기의 부식을 유발시켜 기기나 설비의 수명을 단축시킨다. 또한 유기물과 반응해 발암 물질인 THM (trihalomethane)과 trichloroethylene, tetraethylene 등의 유기할로겐 화합물을 발생시켜 2차 환경오염을 일으킨다. 알데히드계는 독성이 강하고 소독 시 장시간을 필요로 하며 염소계와 반응하여 발암물질을 생성한다.

헤모크린®의 특성은 과초산과 과산화수소를 주성분으로 한 산성살균제로 살균 속도가 빠르고 저온, 저 농도에서도 그 살균력 및 세척력이 뛰어나며, 다양한 조건에서 농도 관리가 용이하고, 제품의 효능이 장기간 지속되는 우수한 안정도와 자연에서 완전 분해되는 환경친화성, 기기 장치 및 배관 내 스케일의 생성 억제 및 지속적이고 효과적인 제거력 등이다. 헤모크린®을 사용하는 동안 인공신장기 및 정수기와 정수공급장치의 세척·소독을 위해 정기적으로 별도의 화학약품이 필요하지 않으므로 전기, 물, 시간을 절약 할 수 있어 경제성이 뛰어나며, 사용자의 안전과 편이를 도모 할 수 있다.

헤모크린®은 모든 실험에서 제품의 우수성이 입증되었다. 실험 결과에 의하면 헤모크린®은 저온·저 농도에서도 포자를 포함한 미생물들을 사멸시켜 광범위한 살균력을 보였으며, 바이오 필름의 제거, 기기 장치와 배관에 고착된 스케일인 탄산칼슘의 제거 및 부식 억제에도 뛰어난 효능을 보였다. 또한, 헤모크린®은 배수과정에서 최종적으로 물과 이산화탄소로 분해되어 환경친화성이 입증되었다. 실제, 약 12 개월에 걸쳐 대학병원, 전문 클리닉, 종합병원 등 120 여 곳에서 HD, HDF 를 수행하는 다수 모델의 인공신장기, 정수기 및 정수공급장치에 실제 사용한 결과 사용자들에 의해 살균 및 세척에 대한 헤모크린®의 효능이 입증되고 있다.

IV. 참고문헌

1. 화학물질의 적정관리: 동경도 공해방지 조례, 2001
2. Kumagai Magoto: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **37**, 2004 Jun. Supplement 1, **O 0789**, Review of cleaning effect about peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
3. Content and Format of Premarket Notification [510(k)] Submissions for Liquid Chemical Sterilants/High Level Disinfectants)
4. Kumagai Makoto: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **36**, 2003 Jun. Supplement 1, **O 746**, BOD (Biochemical oxygen demand) Test when using peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
5. Nobuyuki Ono: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **35**, 2002 July Supplement 1, **P 242**, Introduction of using result of cleaning and disinfectant, **HEMOCLEAN®** for the hemodialysis machine
6. Nobuyuki Otohe: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **36**, 2003 Jun. Supplement 1, **LS 26-2**, The effectiveness of overnight disinfections and further assignment
7. Document of citric: HSDB-Hazardous Substances Data Bank ad
8. Document of citric: HSDB-Hazardous Substances Data
9. Nobuyuki Ono: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **35**, 2002 July Supplement 1, **P 242**, Introduction of using result of cleaning and disinfectant, **HEMOCLEAN®** for the hemodialysis machine
10. Kumagai MaKoto: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **35**, 2002 July Supplement 1, **O 535**, Introduction of using result of new cleaning and disinfectant, **HEMOCLEAN®**
11. Kumagai Makoto: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **36**, 2003 Jun. Supplement 1, **O 746**, BOD (Biochemical oxygen demand) Test when using peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
12. Takeda Masaru: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **36**, 2003 Jun. Supplement 1, **O 1233**, Cleaning effect of peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
13. Sakano Sinichi: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **36**, 2003 Jun. Supplement 1, **O 1234**, Using result of experiment of peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
14. Mr. Akiyama: Japan HDF research Society 10th meeting, 2004
15. Kumagai Magoto: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **37**, 2004 Jun. Supplement 1, **O 0789**, Review of cleaning effect about peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**

16. Sakaki Tsutomu: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **37**, 2004 Jun. Supplement 1, **O 0790**, a long term result of using of cleaning effect about peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
17. Kikuchi Kazuhiko: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **37**, 2004 Jun. Supplement 1, **O 0791**, Using result and using amount reduction experiment with of peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
18. Nagano Junya: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **37**, 2004 Jun. Supplement 1, **O 0798**, Using result of experiment with peracetic acid cleaner, **HEMOCLEAN®**
19. Akino Sakaki Tsutomu: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **38**, 2005 Jun. Supplement 1, **O 1422**, Review of efficacy of **HEMOCLEAN®** on cleaning of the hemodialysate
20. Ugiya Hiroshi: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **38**, 2005 Jun. Supplement 1, **O 1729**, Efficacy of **HEMOCLEAN®** on the hemodialysate cleaning
21. Kumagai Magoto: Journal of Japanese Society for Dialysis therapy, **38**, 2005 Jun. Supplement 1, **O 1730**, Microbiological examination of membrane filter when disinfection with **HEMOCLEAN®**