

항균골시멘트의 안전성 및 성능 평가 시험방법 가이드라인

2016. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원
의료제품연구부 의료기기연구과

항균골시멘트의 안전성 및 성능 평가 시험방법 가이드라인

2016. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원
의료제품연구부 의료기기연구과

이 가이드라인은 항균골시멘트의 안전성 및 성능 시험방법 대한 식품의약품 안전평가원의 입장을 기술한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님을 알려드립니다.

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품 안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

※ 동 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의료기기연구과에 문의하시기 바랍니다.

○ 의료기기연구과

- 전화번호: 043-719-4916

- 팩스번호: 043-719-4901

목 차

1. 적용범위	1
2. 항균골시멘트 특성	2
가. 항균골시멘트 구성	2
나. 항균골시멘트 원재료	3
3. 국내·외 관련 규격	5
가. 생물학적안전성 평가	5
나. 성능평가	5
4. 시험항목	7
가. 생물학적안전성 평가	7
나. 성능평가	8
5. 시험방법	9
가. 생물학적안전성 평가	9
나. 성능평가	19
6. 참고문헌	39



1

적용범위

본 가이드라인은 인공엉덩이관절, 인공무릎 관절 등의 정형용 임플란트를 체내 삽입 할 경우 인공관절과 생체간의 빈 공간을 채워 임플란트를 생체 내에 고정하기 위해 사용되는 항균골시멘트의 안전성 및 성능 시험방법을 구축하여 항균골시멘트의 안전성 및 성능평가 및 품질관리 등에 도움을 주고자 마련되었다.

식품의약품안전처 고시 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따르면 골시멘트는 크게 항생제를 포함하지 않는 골시멘트와 항생제를 포함하는 항균골시멘트로 구분된다. 동 가이드라인에서는 항생제를 포함하는 항균골시멘트에 대하여 생물학적 안전성과 성능 평가에 필요한 시험항목별 시험방법을 제시한다.

표 1. 항균골시멘트 품목 분류

품목명	영문명	품목코드	등급	정의
항균 골시멘트	Cement, orthopaedic, bone, antibiotic	B03190.02	4	폴리메틸메타크리레이트(PMMA) 등의 재질로 인공관절을 생체에 고정하기 위해 사용되는 기기로 항생물질을 포함함. 골충진재로 이용하는 경우도 있다.

2

항균골시멘트 특성

가. 항균골시멘트 구성

항균골시멘트는 크게 액상 부분과 분말 부분으로 구성되어 있으며 실제 시술 시에는 두 구성품이 혼합된 고점도의 액상 상태로 주사기 혹은 손 등을 이용하여 반죽하여 충전한다. 항균골시멘트의 접착력은 고점도의 액상상태가 적용 부위에서 경화되면서 이루어지게 되는데, 이는 분말 부분에 함유된 중합개시제가 액상 부분의 유기 매트릭스와 혼합되면서 이를 고분자 물질로 바꾸어주기 때문에 가능하다.



그림 1. 항균 골시멘트 액상 및 분말 형상

나. 항균골시멘트 원재료

항균골시멘트의 제품별 특성의 차이를 만들어 주는 것은 PMMA와 MMA의 비율에 기인한다. 각 비율을 달리하여 제품의 점도를 조절하여 경화 시간을 조절한다.

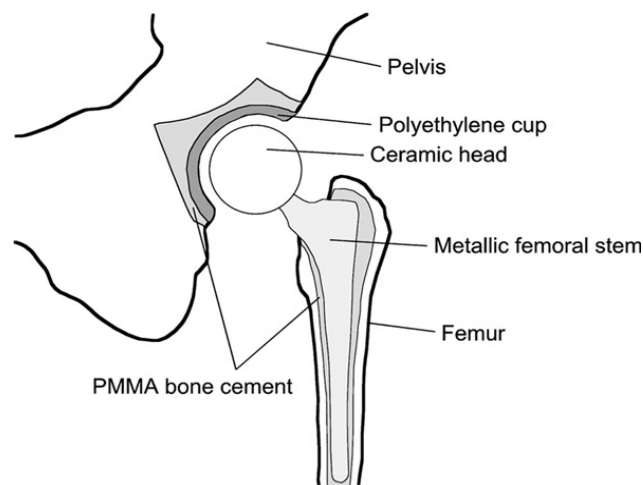


그림 2 항균골시멘트의 적용 예

PMMA는 Poly methyl methacrylate의 약어로 1960년대 John Charnley에 의해 뼈와 임플란트 사이의 접착제로서 처음 제시된 이래로 현재까지 가장 널리 사용되어지고 있는 생체 적합물질이다. 자기 경화형의 PMMA 골시멘트는 시술이 간편하며 뼈와 임플란트 사이에 가해지는 압력을 효과적으로 분배하여 환자의 통증감소와 빠른 회복력을 유도한다.

또한, PMMA는 메타크릴산 메틸 ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$)을 중합하여 얻어지는 고분자이며, 대표적인 메타크릴 수지이다. PMMA 골시멘트의 기본적인 액상 성분인 Methyl methacrylate(MMA) 단량체는 유기 매트릭스로서 점성이 낮아 조작성이 용이하고 골시멘트 내부 혹은 표면에 적절한 처리를 수행하면 생체 적합성을 가진다. 개시제 없이 UV나 열에 의해서만 서서히 중합이 진행

되지만 개시제가 함유되었을 때에 이 반응의 속도가 급격히 증가하게 된다. 이를 이용하여 적용 부위에 따라서 액상과 분말 성분의 혼합에서부터 중합 후 경화되는데 까지 시간을 조절하는 것이 가능하다. PMMA 골시멘트는 정형외과 영역에서 크게 골반 뼈와 연결된 대퇴부, 무릎관절, 고관절 그 외의 관절 부위에 사용되어지며 대부분 1분 이내로 혼합이 이루어져 주사기와 손을 사용하여 적용까지 총 5분에서 15분 정도의 시간이 소요된다. 이때 열이 발생하는 시멘트 외부에서는 약 37~80℃, 시멘트 내부에서는 약 110~124℃ 까지 온도가 상승한다.

항균 골시멘트에 함유되는 항생제로 겐타마이신(Gentamicin)이 대표적으로 사용된다. 다양한 원인균에 적용이 가능하기 때문인데, 겐타마이신은 아미노배당체계 항생제 aminoglycoside의 일종이고 1963년 Weinstein 등이 *Micromonospora purpurea*의 배양에 의해 얻은 것으로 3종의 항균물질이 함유되어 있다. 겐타마이신은 리보솜의 30S 서브 유닛에 결합하여 단백질 합성을 억제하며, 항균활성은 광범위하며 아미노산배당체계 항생제 가운데 가장 뛰어난 항생제라 할 만큼 강력하다. 슈도모나스(*Pseudomonas*), 프로테우스(*Proteus*), 황색포도상구균(*Staphylococcus*), 연쇄상구균(*Streptococcus*) 등에 항균력을 갖는다. 특히 녹농균에 대한 항균력은 강력하다.

3

국내·외 관련 규격

항균골시멘트에 적용할 수 있는 단일화된 국내·외 규격은 별도 없으나
항균특성을 제외하고 골시멘트와 동일하기 때문에, 골시멘트의 규격 및
가이드라인을 적용하여 안전성과 성능평가 항목을 설정 할 수 있다.

가. 생물학적 안전성 평가

- (1) 식품의약품안전처 고시 제2014-115호 「의료기기의 생물학적 안전에
관한 공통기준규격」
- (2) ISO 10993-series. Biological evaluation of medical devices
- (3) 대한민국약전 무균시험

나. 성능 평가

(1) 관련 규격

- 가) 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준규격」 3. 골시멘트
- 나) ISO5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- 다) KS ISO 5833:2012 Implants for Surgery - 아크릭 레진 시멘트
- 라) ASTM F 451-99 Standard Specifications for Acrylic Bone Cement
- 마) 대한민국약전 및 식약처 고시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」
[별표 1의 2]에 해당하는 공정서



(2) 관련 가이드라인

- 가) FDA Guidance Documents (Medical Devices and Radiation-Emitting Products) _ Class II Special Controls Guidance Document_ Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone
- 나) FDA Guidance Documents (Medical Devices and Radiation-Emitting Products) _ Guidance Document for esting rthopedic Implants with Modified Metallic Surfaces Apposing Bone Or Bone Cement

4

시험항목

가. 생물학적안전성 평가

항균골시멘트의 생물학적 안전성 평가를 위한 시험방법은 식약처 고시 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에 따른다. 공통기준규격에 따라 분류하였을 때 항균골시멘트는 조직과 뼈에 30일을 초과하여 접촉하는 의료기기로 세포독성, 감작성, 자극 또는 피내반응, 전신독성, 아만성 독성, 유전독성, 이식시험 등을 평가하여야 한다.

분류번호	품목명	용 기 수	신체접촉특성		생물학적 시험											
			접촉 부위	접촉 시간	세포 독성 시험	감작성 시험	자극 또는 피내 반응 시험	전신독성 시험 (급성독성 시험)	아만성 (아급성) 독성 시험	유전 독성 시험	이식 시험	혈액 적합성 시험	만성 독성 시험	발암성 시험	생분 해성 시험	
B03190.02	항균골시멘트	4	조직, 뼈	30일 초과	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

그림 3. 항균골시멘트 생물학적 안전성 시험 항목 예시

항균골시멘트는 멸균 공정 후 오염미생물이 검출되지 않고 멸균이 되었음을 무균 시험 등으로 입증해야 한다. 또한, EO 가스의 잔류량 시험으로 멸균에 사용된 용매의 잔류 허용치를 평가하는데 적용된다.

표 2. 무균에 관한 시험항목

순서	평가항목	순서	평가항목
1	무균시험	2	EO 가스 잔류량 시험

나. 성능평가

항균골시멘트의 성능평가는 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준규격」 과 ISO 5833 규격을 적용할 수 있다. 인공엉덩이관절, 인공무릎관절 등의 뼈에 고분자 또는 금속 소재의 임플란트를 고정시키는 목적으로 사용되는 아크릴릭 레진계 골시멘트에 대한 요구사항 및 물리·기계적 항목은 다음과 같다.

표 3. 성능 평가 시험항목

순서	평가항목	순서	평가항목
1	외관	6	반죽시간
2	용량	7	최고온도 및 경화시간
3	중금속시험	8	압축강도
4	구성성분의 확인 또는 함량 시험	9	굴곡강도 및 굴곡계수
5	액체성분의 안정성	10	유출

현재 항생제 시험항목은 대한약전 등을 참고하여 품목의 특성에 따라 업체에서 설정할 수 있으며 확인시험, 함량시험, 방출 시험(예시) 등으로 평가하고 있다. 이에, 항생제 평가에 대해서는 참고할 수 있는 시험항목과 시험방법을 제시하여 성능 평가 및 품질관리에 도움을 주고자 한다. 확인 시험은 제조사에서 명시한 약물이 항균골시멘트의 약물성분과 일치하는지를 확인한다. 또한 함량 시험은 제조사에서 명시한 약물의 함량이 항균골시멘트에 포함된 함량과 일치하는지 확인한다. 마지막으로 방출 시험은 항균골시멘트 내 포함된 약물이 적절한 조건 및 기준에 따라 방출되는지 확인하는 시험이다.

5

시험 방법

가. 생물학적안전성 평가

항균골시멘트의 생물학적 안전성 평가를 위한 시험방법은 식약처 고시 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에 따르며 무균시험은 대한약전에 따른다. 생물학적 안전성 중 세포독성시험, EO 가스 잔류량과 대한약전의 무균시험에 대하여 아래와 같이 시험방법을 자세히 제시한다.

(1) 세포독성 시험

1) 시험목적

세포 배양 기술을 이용하여 의료기기 및 원자재 또는 이들의 용출물에 의한 세포의 용해(세포의 사멸), 세포성장의 저해, 군집형성 그리고 기타 세포에 대한 영향을 측정하는 시험이다.

2) 관련고시 및 표준

- 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격, 식품의약품안전처고시 제2014-115호
- 의료기기 기준규격, 식품의약품안전처고시 제2016-90호
- ISO 10993-5: 2009, Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- ISO 10993-12: 2007, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- USP 33, <87> Biological reactivity tests, in vitro



3) 시험방법

① 시험물질의 준비

ISO 10993-12에 제시된 검액 제조 및 용출조건을 참고하여 10 % 혈청이 첨가된 MEM배지를 무균적으로 넣는 방식으로 검액을 조제한다. 용매대조군 (Blank)의 경우 시험물질을 제외한 MEM배지를 시험물질과 동일한 용출조건으로 용출한다. 음성대조군 (Negative control) 및 양성대조군 (Positive control)은 제조사의 세포독성시험 방법에 근거하여 1 g 당 1× MEM배지 10 mL의 비율로 (37 ± 1) °C에서 24시간 동안 (5 ± 1) % CO₂인큐베이터에서 용출하여 사용한다. 시험물질은 조제 후 24시간 내에 시험에 사용한다.

② 시험에 사용하는 세포주 : NCTC Clone 929 (L-929) 등

③ 배양조건

- 배양액 : 10 % Horse serum과 1X 항생제 (penicillin/streptomycin, Gibco)를 포함하는 Minimum Essential Medium (pH 7.4)

- 조 건 : 5 % CO₂, 37 °C에서 배양하여 3 ~ 4일마다 계대함

④ MEM배양액으로 단층 배양된 세포를 트립신 처리하여 세포농도가 1 mL당 10⁵개가 되도록 조정하고 96-well plate 에 100 μL씩 (1.0 × 10⁴ cells/well) 분주한다. 분주 후 24시간동안 배양하여 단층 배양이 된 well을 선택하고 각각의 시험군 및 대조군으로 표기한 다음 배지를 제거한다. 이후 각각의 농도로 조제된 검액을 6개의 선택된 well에 100 μL씩 처리하고 (5 ± 1) % CO₂ 배양장치를 켜서 (37 ± 1) °C에서 24시간동안 배양한다. 음성대조군 (Negative control)은 용출 원액 (100 %)을, 양성대조군 (Positive control)은 양성대조물질 용출 원액 (100 %)을 포함한 3농도를 처리하여 배양한다. 또한 용매대조군 (Blank)은 배양액만을 처리하여 배양한다.

⑤ 배양 후, 배지를 제거하고 MTT 1 mg/mL이 포함된 배양액 50 μL/well씩 넣은 후 다시 2시간 동안 배양한다. 이 후 배양액을 제거하고 isopropanol을



각각의 well에 100 μ L씩 넣어 formazan을 용해한 후 microplate reader를 이용하여 570 nm에서 흡광도를 측정하여 용매대조군 (Blank)과 비교한다.

4) 시험결과

MTT cytotoxicity로부터 얻은 시험물질을 처리한 군의 Optical Density (OD₅₇₀) 값과 용매대조군 (Blank)의 OD값을 비교하여 세포의 생존율(Cell viability)을 구하고 30 % 이상의 세포 생존율의 감소가 있을 경우 세포독성이 있다고 판단한다. 세포독성시험의 세포 생존률(%) 은 아래의 ISO 10993-5, 8.5 Determination of cytotoxicity의 식에 따라 계산한다. 시험의 유효성 입증을 위해, 용매대조군 (Blank)의 OD값은 최소 0.2 이상이어야 하며, 음성 대조군 (Negative control)은 용출 원액 (100 %)을 처리하였을 경우 세포독성을 나타내지 않아야 한다. 양성 대조군 (Positive control)은 세포 생존율이 용매대조군(Blank)의 70 % 이하이어야 하고 중간 이상의 세포독성을 나타내어야 한다. 또한 대조액이 예상했던 결과를 나타내지 않거나 양성 대조물질의 용출 원액 (100 %)을 처리한 OD값이 50 % 용출액을 처리한 OD값과 같거나 더 낮아야하며 그렇지 않을 경우 재시험을 실시한다.

$$\text{Viability (\%)} = \frac{100 \times \text{OD}_{570e}}{\text{OD}_{570b}}$$

*OD_{570e} : 시험물질을 처리한 군의 OD값

OD_{570b} : 경우 용매대조군으로 배양액만 처리한 군(Blank)의 OD값

세포독성이 나타난 경우, 다음의 추가 평가를 수행할 수 있다.

- ① 추가 시험(혈청의 존재/부재, 배양액내 혈청의 양 변경)
- ② 적절한 경우, 용출물 분석(예, 멸균 및 다른 제조 공정에서의 잔류물)
- ③ 희석액의 농도에 따른 반응 분석
- ④ 용해물 성분에 대한 화학적 특성
- ⑤ 다른 시험방법

모든 세포독성 영향이 중요할 수 있다. 그러나 세포독성이 나타났다는 것은 잠재적인 체내 독성(in vivo toxicity)에 대한 기초적 표시로서 그 세포독성 자료에만 근거하여 해당 의료기기가 주어진 임상적 적용에 적절치 않다고 결정할 필요는 없다.

※ 세포독성의 결정

세포독성을 정성 또는 정량적 방법으로 분석한다. 세포독성 평가로는 정량적 평가가 선호된다. 정성적 방법은 선별적 검사 목적(screening purpose)에 적합하다.

㉠ 정성적 평가

세포화학적 염색법을 이용하여 세포를 염색한 뒤, 세포형태, 액포 생성, 분리, 세포용해 및 세포막 상태 등의 변화를 현미경으로 검사한다. 일반적 세포형태에서 변화한 정도를 시험보고서에 서술적으로 또는 수치적으로 기록해야 한다. 아래 표는 시험원자재의 등급을 매기는데 유용하다.

표 4. 용출물 세포독성의 정성적 형태학적 등급

등급	반응도	배양세포의 상태
0	없음 (None)	세포질내 과립(intracytoplasmic granule)의 분리, 세포 용해 없음, 세포성장의 저해 없음
1	아주미약 (Slight)	세포의 모양이 둥글게 되고, 느슨하게 부착되어 있으며, 세포질내 과립이 소실되었거나, 형태에 변화를 보인 세포가 20 %를 넘지 않음. 때때로 용해된 세포가 존재하고; 약간의 성장 저해가 관찰됨.
2	미약 (Mild)	세포의 모양이 둥글게 되고, 세포질 내 과립이 소실된 세포가 50 %를 넘지 않고, 광범위한 세포 용해는 보이지 않음. 세포의 성장 저해가 50 %를 넘지 않음.
3	중증도 (Moderate)	세포의 모양이 둥글게 되었거나 용해된 세포가 70 %를 넘지 않음. 세포층이 완전히 파괴되지는 않았으나 50 % 이상의 성장 저해를 보임
4	심함 (Severe)	세포층이 거의 또는 완전히 파괴 됨

표 5. 한천 및 필터 확산 시험, 직접 접촉시험에 대한 반응 등급

등급	반응도	반응 부위(zone)에 대한 설명
0	없음 (None)	검체의 밑 부분이나 주변에 세포의 이상 및 탈색이 발견되는 부위(zone)가 없음
1	아주미약 (Slight)	검체 밑에 약간의 변형되거나 퇴화된 세포가 있음
2	미약 (Mild)	세포의 이상 및 탈색 부위(zone)가 검체의 바로 밑에 한함
3	중증도 (Moderate)	세포의 이상 및 탈색 부위(zone)가 검체의 주변 1.0 cm까지 확장
4	심함 (Severe)	세포의 이상 및 탈색 부위(zone)가 검체의 주변 1.0 cm 이상까지 확장

평가 방법 및 평가 결과를 시험 보고서에 기록해야 한다.

표 5에 따라, 반응도가 2등급 보다 큰 경우(> 2) 세포 독성이 있는 것으로 간주한다.

㉔ 정량적 평가

세포사멸, 세포의 성장저해, 세포의 증식 혹은 군집형성 등을 측정한다. 세포의 수, 단백질의 양, 효소의 분비, 생체염색제(vital dye)의 분비, 생체염색제(vital dye)의 감소 또는 다른 측정 가능한 변수를 객관적으로 정량한다. 객관적 측정결과와 반응을 보고서에 기록한다.

세포 생존율이 30% 이상 감소되면 세포독성이 있는 것으로 간주한다. 다른 절사점(cut-off points) 및 시험군 대 대조군의 허용 비율을 포함하는 다른 기준을 사용할 경우, 교체된 세포주나 다층 조직 구성체(multi-layered tissue constructs)에 대한 정당한 근거를 제시해야 한다. 이 기준은 정당한 근거를 제시하고 문서화되어야 한다.

(2) 무균시험

1) 시험 목적

항균골시멘트의 성분에 대하여 오염된 미생물이 검출되지 않음을 확인한다.

2) 관련 표준

- 대한민국약전 무균시험법
- 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격, 식품의약품안전처고시 제 2014-115호
- ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- ISO 10993-17:2002, Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

3) 시험 방법

① 미생물오염에 대한 예방조치

무균시험은 무균조건에서 시험한다. 따라서 시험환경은 무균시험을 실시하는데 적합하여야 한다. 오염을 피하기 위한 예방조치는 이 시험으로 검출되는 어떠한 미생물에도 영향을 주어서는 안된다. 시험하는 작업영역은 적절한 샘플링과 적절한 관리로 정기적으로 모니터링 한다.

② 배지와 배양온도

배지는 조제하거나 배지성능시험에 적합한 경우에는 동등한 시판배지도 쓸 수 있다. 무균시험용으로 적합한 배지는 다음과 같다. 액상티오글리콜산배지는 혐기성균의 배양을 주목적으로 하지만 호기성균도 검출할 수 있다. 대두카제인소화배지는 진균 및 호기성균의 배양에 적합하다.

액상티오글리콜산배지는 30 ~ 35 °C에서 배양한다. 대두카제인소화배지는 20 ~ 25 °C에서 배양한다.

③ 배지의 적합성

배지의 무균성 배지의 일부를 14 일간 배양할 때 미생물의 증식이 나타나지 않는다. 호기성균, 혐기성균 및 진균에 대한 배지성능시험 시판 액체배지 및 분말배지 또는 각 성분으로 조제한 배지의 각 배치에 대하여 시험한다.

④ 측정법의 적합성시험

다음에 서술하는 변경내용 이외에는 「제품의 무균시험」에 제시한 방법과 똑같은 방법으로 시험한다.

㉠ 멤브레인필터법 : 시험할 용기의 내용물을 여과한 다음, 최종희의 세정액에 시험용 균주 100 CFU 이하를 넣고 여과한다.

㉡ 직접법 : 시험할 용기의 내용물을 배지에 넣은 다음 시험용 균주 100

CFU 이하를 그 배지에 접종한다. 어느 접종방법에서든 배지의 적합성 2) 호기성균, 혐기성균 및 진균에 대한 배지성능시험 항에 제시된 균주를 쓴다. 양성대조로서 배지의 적합성 2) 배지성능시험을 한다. 배지를 함유한 모든 용기는 규정온도에서 최장 5 일간 배양한다. 배양 후 양성대조와 동등하고 육안으로 명확한 증식이 있으면 검체는 이 시험조건에서 항균활성이 없거나 항균활성이 충분히 제거된 것으로 본다. 이 측정법은 무균시험으로 적합하며 시험조건을 변경할 필요가 없다. 만일 검체 존재 하에 양성대조와 동등하고 육안으로 명확한 증식이 없으면, 검체는 이 시험조건에서 항균활성이 충분히 제거되지 않은 것이다. 이 때는 항균활성을 제거 하기 위해 조건을 변경하고 측정법의 적합성시험을 반복한다.

측정법의 적합성시험은 다음의 경우에 수행한다.

- ㉠ 새로운 검체에 대하여 무균시험을 하는 경우
- ㉡ 시험조건이 변경이 있는 경우

측정법의 적합성시험은 「검체의 무균시험」과 동시에 시험할 수도 있다.

⑤ 검체의 무균시험

㉢ 일반요건 : 멤브레인필터법 또는 직접법으로 시험한다. 시험에는 적당한 음성대조를 쓴다. 멤브레인필터법은 여과 가능한 제품에 적용한다. 예를 들면 여과 가능한 수성, 알코올성 또는 유성의 제품 및 이 시험 조건에서 항균력이 없는 수성 또는 유성의 용제에 혼화 또는 용해하는 제품에 대해서 적용한다.

㉣ 멤브레인필터법 : 멤브레인필터는 미생물의 포집효율이 확립되어 있는 공경 0.45 μm 이하의 것을 쓴다. 예를 들면 셀룰로오스질산염 필터는 수용성, 유성, 저농도의 알코올성 용액에, 셀룰로오스아세테이트 필터는 고농도의 알코올성 용액에 쓴다. 항생물질과 같은 의약품에는 따로 적절한 필터가 필

요한 경우도 있다. 다음에 제시한 방법은 지름 50 mm의 멤브레인필터를 사용 한다고 가정한 방법이다. 만약 지름이 다른 필터를 쓰면 희석 및 세정액의 용량은 이에 따라 조정한다. 여과기나 멤브레인필터는 적절한 방법으로 멸균한다. 여과장치는 무균조건에서 검액을 도입하여 여과할 수 있으며, 멤브레인필터를 무균적으로 취하여 배지에 이식할 수 있고, 여과기 자체에 배지를 넣어서 배양하기에 적합하도록 설계되어야 한다.

4) 결과의 분석

배양기간 중 및 최종일에 배지에서의 미생물의 증식유무를 육안으로 조사한다. 검체가 배지를 혼탁시켜 미생물증식의 유무를 육안으로 쉽게 판정할 수 없을 때에는 배양 시작일로부터 14 일 후에 해당 배지의 일부 (1 mL 이상)를 같은 배지의 새로운 용기에 이식하고, 본래의 배지와 이식시킨 배지를 4 일 이상 배양한다.

미생물의 증식이 관찰되지 않을 때 검체는 무균시험에 적합하다. 미생물의 증식이 관찰될 때에는 해당 검체와 관계없는 원인에 의하여 시험이 무효함을 명확하게 증명할 수 없는 한 검체는 무균시험에 적합하지 않다. 아래 조건 중 1 개 이상 해당될 경우 이 시험은 무효로 한다.

- ① 무균시험시설의 미생물학적 모니터링 데이터에 문제가 나타난 경우
- ② 무균시험 중에 쓴 시험방법을 조사한 결과 문제가 나타난 경우
- ③ 음성대조 중에 미생물의 증식이 나타난 경우
- ④ 해당 무균시험으로부터 분리된 미생물을 동정한 다음 그 균종의 증식이 무균시험 실시 중에 쓴 재료 및 용기 모두, 또는 어느 한 쪽에 문제가 있음이 명확히 판단되는 경우

(3) EO 가스 잔류량 시험

1) 시험 목적

항균골시멘트 멸균에 사용한 에틸렌옥사이드(EO) 가스가 잔류되는 양이 기준에 적합한지 확인한다.

2) 관련 표준

- 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격, 식품의약품안전처고시 제2014-115호
- ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- ISO 10993-7:2008, Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

3) 시험 방법 및 결과 분석

① 모의 사용 용출법(simulated-use extraction)

이 규격의 요건을 따르는 용출법은 의료기기를 일상적으로 사용하는 동안 환자 또는 사용자에게 전달되는 잔류량 수준을 평가하는 방법으로 물로 용출하여 제품의 실제 사용에서의 조건을 모방한다.

② 완전용출법(exhaustive extraction)

일련의 용출과정에서 에틸렌옥사이드(EO) 또는 에틸렌클로로히드린(ECH)의 양이 처음 검출된 양의 10% 미만일 때까지 또는 검출된 누적 잔류량이 분석적으로 유의하게 증가하지 않을 때까지 용출한다.

주) 잔류물의 완전한 용출(the exhaustive nature of residual recovery)을 증명하는 것은 불가능하기 때문에 “완전용출법”을 위와 같이 정의한다.



③ 용출된 잔류량의 계산

용출물 중의 잔류물 농도(C_e)를 다음과 같이 환자에게 전달되는 양(mg, M_d)으로 전환한다. 모의사용 용출법에 의한 잔류물은 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$M_d = \sum_1^n (C_{en} \times V_{en})$$

완전용출법에 의한 잔류물은 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$M_d = \sum_1^n (C_{en} \times V_{en}) \times \frac{m_d}{m_s}$$

M_d : 용출 잔류물, mg

n : 용출 횟수

C_e : 표준곡선에서 구한 용출물 ml 당 에틸렌옥사이드의 양(mg)

V_e : 용출물 부피(ml)

m_d : 전체 제품 질량(g)

m_s : 검체의 질량(g)

주) 제품의 일부를 용출할 때만 이를 적용한다.

나. 성능 평가

(1) 외관

1) 시험목적

항균골시멘트의 외관 및 입자와 분말에 이상이 없음을 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

육안으로 관찰한다.

4) 결과의 판정

다른 입자나 오염물질이 없어야 하며, 분말에는 덩어리가 없어야 한다.

(2) 용량

1) 시험목적

항균골시멘트의 구성성분의 용량이 정확한지 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

① 항균골시멘트 5개를 준비한다.

② 액체성분의 부피 및 분말성분의 무게를 $\pm 0.1\text{ml}$ 또는 $\pm 0.1\text{g}$ 의 정확도로 측정한다.

4) 결과의 판정

오차 범위가 표시치의 5% 이내이어야 한다.

(3) 중금속 시험

1) 시험목적

항균골시멘트의 성분 중 중금속이 포함되어 있는지 여부를 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

- ① 골시멘트 준비한다.
- ② 골시멘트를 제조사가 제시한 방법으로 혼합 및 경화한다.
- ③ $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 에서 (72 ± 2) 시간 동안 용출 한다.
- ④ 검액 10ml를 취하여 대한민국약전 일반시험법 중금속 시험법 제1법에 따라 시험한다.

4) 결과의 판정

검액의 색이 비교액의 색보다 진하지 않아야 한다. 비교액은 납 표준액 2.0ml를 사용한다.

(4) 구성성분의 확인 또는 함량 시험

1) 시험목적

항균골시멘트의 분말과 액상 성분이 제시된 기준에 부합한지 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

① 항균골시멘트 준비한다.

② 항균골시멘트의 분말 및 액상의 구성 성분에 대해 정량 및 정성 시험을 실시한다.

※ 분석 방법: GC(Gas Chromatography), FTIR(Fourier transform Infra-Red), HPLC (High-performance liquid chromatography), MS(Mass Spectroscopy), X-ray, 적정법(Titration) 및 이와 동등 이상의 시험방법

표 6. 구성성분의 예

구분	구성성분의 예
분말	PMMA(Poly Methyl Methacrylate), Barium Sulphate(BaSO ₄), DiBenzoyl Peroxide(BPO), 항생제 등
액상	MMA(Methyl Methacrylate), DMPT(N, N-Dimethyl Para Toluidine), Hydroquinone 등

4) 결과의 판정

검출된 성분이 제조사가 제시한 성분과 동일한지 정량 및 정성 분석한다.

(5) 액체성분의 안정성

1) 시험목적

항균골시멘트의 액체 성분의 안정성을 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

- ① 항균골시멘트의 액체 성분 2개와 점도계(viscometer)를 준비한다.
- ② 점도계(viscometer)와 골시멘트의 액체성분은 시험시작 전 최소 1시간 동안 $(23\pm 1)^\circ\text{C}$ 가 유지되도록 한다. 시험을 같은 온도에서 진행한다.
- ③ 첫 번째 액체성분을 점도계에 채운다.
- ④ 액체성분의 액면(meniscus)이 평형의 수준이 될 때까지의 시간을 재어 흐름시간 t_a 로 기록한다. (t_a)
- ⑤ 액체성분을 암소의 조건으로 밀폐용기에 넣어 $(60\pm 2)^\circ\text{C}$ 에서 (48 ± 2) 시간 동안 가열한다.
- ⑥ $(23\pm 1)^\circ\text{C}$ 가 되도록 식힌 후, 해당 온도에서 최소 1시간 동안 유지한다.
- ⑦ 두 번째 액체 성분을 ③에서 ⑥항까지의 시험을 반복하여 흐름시간 t_b 로 기록한다. (t_b)

4) 결과의 판정

다음의 식을 이용하여 액체성분의 흐름시간 변화(Δt)를 백분율로 계산한다. 두 개의 액체성분에 대해서 흐름시간(점성)은 10% 이상 증가하지 않아야 한다.

$$\Delta t = \frac{t_b - t_a}{t_a} \times 100\%$$

(6) 반죽시간

1) 시험목적

항균골시멘트의 시험방법에 따라 시험했을 때 반죽시간이 기준에 적정한지 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

- ① 항균골시멘트 2세트 또는 4세트와 관련 도구를 준비한다.
- ② 반죽에 사용할 항균골시멘트 및 관련 도구들을 $(23\pm 1)^\circ\text{C}$ 가 되게 만들어, 상대습도 40% 이상에서 최소 2시간 동안 보관하고, 이 온습도 조건 하에서 실험한다.
- ③ 제조원에서의 사용설명서에 따라 첫 번째 항균골시멘트를 혼합한다.
- ④ 액체성분이 분말성분에 첨가되는 시점부터 시간을 측정한다.
- ⑤ 약 1 분 후, 가루가 없고 물 세척이 되지 않은 수술용 라텍스 장갑을 끼고 혼합물의 표면을 조심스럽게 만져본다. 손가락이 표면에서 떨어질 때, 반죽용 골시멘트와 장갑 사이에 섬유가 형성되는지 여부를 관찰한다.
- ⑥ 골시멘트의 아랫부분이 공기에 노출되도록 혼합하면서 최대 15초 간격으로 ⑤항의 방법대로 관찰한다. 이 때, 이전에 시험하지 않았던 장갑의 면으로 시험하여야 한다.
- ⑦ 장갑을 낀 손가락이 처음으로 골시멘트로 부터 깨끗이 분리된 시간을 그 골시멘트의 반죽시간으로 기록한다.

- ⑧ 두 번째 항균골시멘트에 대하여 ③항에서 ⑦항까지의 시험을 반복한다.
- ⑨ 두 반죽 시간의 차이가 30초 이상이 될 경우, 두 개의 항균골시멘트를 더 이용하여 추가 시험한다.
- ⑩ 2회 또는 4회 시험한 반죽시간의 평균을 계산한다. 가장 근사한 15초 단위로 계산하여 나머지 값을 버린 후, 평균 반죽시간을 구한다.

4) 결과의 판정

반죽용 항균골시멘트의 반죽시간은 평균 5분 이내, 각 반죽용 골시멘트 간의 반죽시간 허용오차는 1분 30초 이내 이어야 한다.

(7) 최고온도 및 경화시간

1) 시험목적

항균골시멘트의 최고온도 및 경화시간이 기준에 적합한지 확인한다

2) 관련 표준

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

- ① 항균골시멘트와 관련 도구를 준비한다.
- ② 반죽에 사용할 골시멘트 및 관련 도구와 주형들을 $(23\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 가 되게 만들어, 상대습도 40% 이상에서 최소 2시간 동안 보관하고, 이 온습도 조건 하에서 실험한다.
- ③ 틀에 있는 직경이 약 0.5mm인 와이어로 된 열전쌍으로 주변온도를 측정한다.

- ④ 제조원에서의 사용설명서에 따라 첫 번째 항균골시멘트를 혼합한다.
- ⑤ 액체성분이 분말성분에 첨가될 시점부터 ± 0.1 초의 정확도로 시간을 측정한다.
- ⑥ 반죽을 충분히 한 후, 틀에 항균골시멘트 약 25g을 채운 후 플런저를 장착하고, 틀 밖으로 나온 항균골시멘트는 제거한다.
- ⑦ 온도가 떨어지기 시작한 후까지의 온도를 측정한다.
- ⑧ 두 번째 골시멘트에 대하여 ③항에서 ⑧항까지의 시험을 반복한다.
- ⑨ 두 골시멘트의 최고 온도 차이가 10°C 이상 나거나 경화 시간이 1분 이상 차이가 난 경우, 추가로 두 개의 골시멘트를 이용하여 시험한다.
- ⑩ 1°C 단위로 각 항균골시멘트의 온도와 시간 곡선을 그려 최고 온도를 기록한다.

4) 결과의 판정

- ① 2개 또는 4개의 최고 온도 값의 평균을 계산하여, 1°C 단위로 기록하고, 이 결과를 최고온도로 한다. 0.5°C 이상 반올림한다.
- ② 경화시간(t_{set})은 아래의 식에 따라 구한다.

$$T_{set} = \frac{T_{\max} + T_{amb}}{2}$$

(T_{amb} : 나항에 따라 기록한 온도, T_{\max} : 최고온도)

- ③ t_{set} 값을 5초 단위로 기록한다. 2개 또는 4개의 골시멘트에 대한 평균값을 계산하여, 가장 근사한 15초 단위로 계산하여 나머지 값을 버린 후, 이 값을 경화시간으로 한다.
- ④ 항균골시멘트의 경화시간은 표와 같아야 한다.

표 6. 최고온도 및 경화시간

	최고온도(℃)		경화시간(분)
	평균	허용오차	평균
주사기용	90	± 5	6.5 ~ 15
반죽용	90	± 5	3 ~ 15

(8) 압축강도

1) 시험목적

항균골시멘트의 압축강도가 기준에 적합한지 확인한다.

2) 관련 규격

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트

3) 시험방법

- ① 항균골시멘트와 그림 4와 같은 스테인리스 스틸 재질의 주형 또는 연마된 항균골시멘트가 길이 (12±0.1)mm 및 직경 (6±0.1)mm가 되도록 알맞은 형태의 주형을 준비한다.
- ② 항균골시멘트 및 관련 도구들은 (23±1)℃가 되게 만들어, 상대습도 40% 이상에서 최소 2시간동안 보관하고, 이 온습도 조건 하에서 실험한다.
- ③ 제조원에서의 사용설명서에 따라 골시멘트를 혼합한다.
- ④ 반죽시간 시험으로부터 얻어진 반죽시간의 1분 이내에 구멍 뚫린 주형에 항균골시멘트를 약간 넘치게 채우고, 맞은편 판을 맞물린다.

- ⑤ 구멍 뚫린 주형과 맞은편 판을 서로 고정시켜 향균골시멘트가 굳도록 클램프에 1시간 동안 둔다.
- ⑥ 제거봉을 이용하여 실린더 형태의 향균골시멘트를 주형에서 제거한다.
- ⑦ 실린더를 $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$ 온도조건으로 24시간 동안 보관한 후, 각 시편의 평균 직경을 측정한다. 이 때, 시편의 직경은 최소한 두 절단면에 대하여 서로 수직인 두 방향에서 측정한다.
- ⑧ 시편을 시험기기에 놓고 $19.8\text{mm}/\text{min} \sim 25.6\text{mm}/\text{min}$ 의 크로스헤드 속도로 측정하여 그림 5와 같은 하중변형 곡선을 나타낸다. 만약, 시편이 깨지면 기기의 작동을 중지시킨다.
- ⑨ 각각의 시편에 대하여 ③항에서 ⑧항까지의 시험을 반복한다.

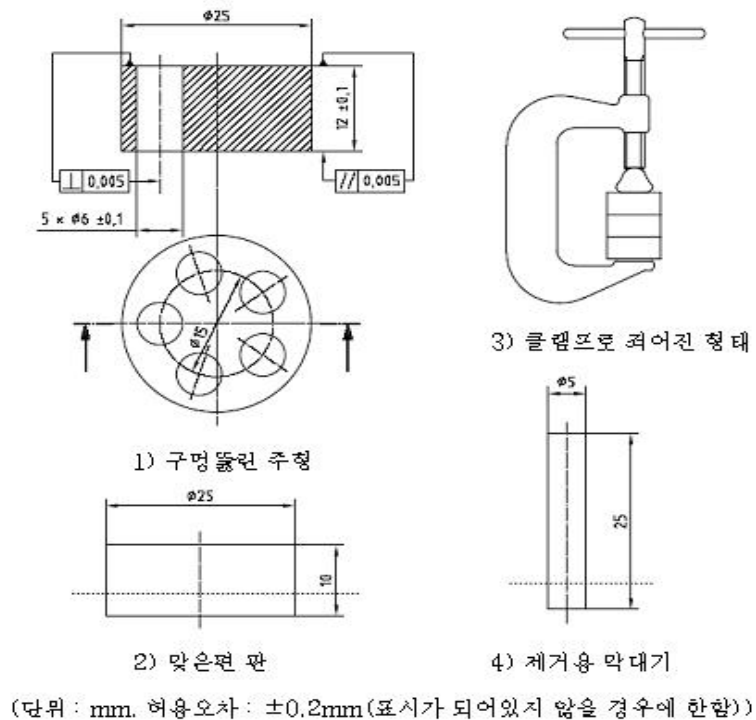
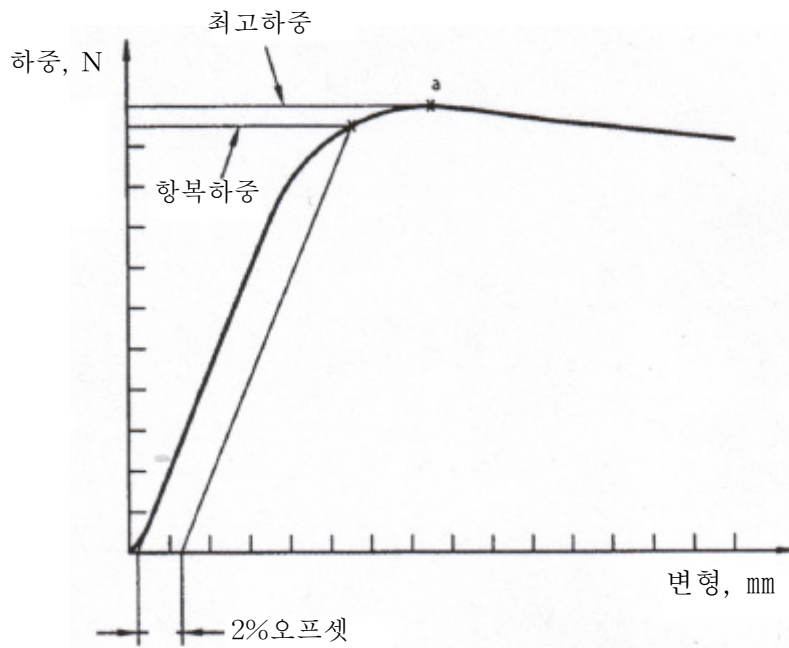


그림 4. 압축강도 시험을 위한 주형



a. 상향복점

그림 5. 이상적인 하중변형곡선

4) 결과의 판정

각각의 시편에 대하여 균열을 일으킨 힘의 값 또는 2% 오프셋 하중 또는 최고 하중에 대하여 기록하고, 이 하중 값을 시편의 단면적으로 나누어 MPa 단위의 압축강도로 표시한다. 다섯 개 시편의 평균 압축강도를 구하여 이 값을 제품의 압축강도로 할 때 항균골시멘트의 압축강도가 70MPa 이상이어야 한다.

(9) 굴곡강도 및 굴곡계수

1) 시험목적

항균골시멘트의 굴곡강도 및 굴곡계수가 기준에 적합한지 확인한다.

2) 관련 표준

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트
- ASTM F 451 Standard Specifications for Acrylic Bone Cement

3) 시험방법

- ① 항균골시멘트와 그림 6과 같은 굴곡강도 시험장비 및 약 75mm×10mm×3.3mm (가로×세로×높이) 크기의 polytetrafluorethylene, poly(ethylene terephthalate), polyoxymethylene, high density polyethylene, aluminium alloys 재질로 이루어진 주형을 5개 준비한다.
- ② 각 주형 당 주형의 위쪽과 아래쪽을 덮기에 적합한 재질로 이루어진 평평하고 부드러운 판과 폴리에스터 필름 및 C-클램프를 준비한다.
- ③ 반죽에 사용할 항균골시멘트 및 관련 도구들을 (23±1)℃가 되게 만들어, 상대습도 40% 이상에서 최소 2시간동안 보관하고, 이 온습도 조건 하에서 시편을 만든다.
- ④ 주형의 아래쪽을 폴리에스터 필름으로 덮고, 판위에 주형을 올려놓는다.
- ⑤ 제조원에서의 사용설명서에 따라 골시멘트를 혼합한다.
- ⑥ 반죽시간 시험으로부터 얻어진 반죽시간의 1분 이내에 부드럽게 주형에 채운다. 폴리에스터 필름을 엮은 다음 판을 위에 올려놓고, 클램프에 맞물린다.
- ⑦ 약 1시간 후에 클램프에서 시편을 제거하고, 위·아래판과 폴리에스터 필름을 시편에서 분리하고, 주형에서 시편을 제거한다.
- ⑧ 시편이 과열되지 않도록 주의하면서, 시편의 테두리와 윗면을 400grade의 사포로 습식 연마하여 요구되는 크기(75mm×10mm×3.3mm; 허용오차 : ±0.1

- mm)로 만든다. 연마하지 않은 아랫면은 굴곡강도를 시험하는 동안 힘을 받는 면으로 사용할 것이므로, 표시를 해 둔다.
- ⑨ 시험 전에 시편을 $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$ 의 조건으로 (24 ± 2) 시간 동안 보관한다.
 - ⑩ 시편의 최소한 3곳의 단면에 대해 치수를 측정(오차 범위 : 0.1mm)하고, 4-point 굴곡강도 시험장비에 대칭적으로 위치시킨다.
 - ⑪ Central loading plunger에 크로스헤드 속도 $(5 \pm 1)\text{mm}/\text{min}$ 로 0부터 서서히 증가시키고, 적용된 힘으로 인한 시편의 휘는 정도를 기록한다. 시편이 부서질 때까지 힘을 계속 증가시킨다.
 - ⑫ 15N 및 50N의 힘을 가하였을 때 시편이 휘는 정도를 가장 근사한 0.05 mm의 단위까지 기록하고, 시편이 부서질 때의 힘을 값을 가장 근사한 0.5N의 단위까지 기록한다.
 - ⑬ 나머지 4개의 시편 각각에 대하여 ③항에서부터 ⑫항까지의 시험을 반복한다.

4) 결과의 판정

시험방법 다음의 계산식에 의하여 굴곡강도와 굴곡계수를 계산하고, 5개 시편에 대한 굴곡강도와 굴곡계수의 평균값과 표준편차를 MPa로 계산할 때 평균 골시멘트의 굴곡강도 및 굴곡계수는 각각 50MPa, 1,800MPa 이상이어야 한다.

$$\text{굴곡강도(B)} = \frac{3Fa}{bh^2}$$

F : 시편 파괴시의 힘(N)

b : 시편 세로길이의 평균값(mm)

h : 시편 높이의 평균값(mm)

a : inner와 outer loading points 사이의 거리 20mm

$$\text{굴곡계수}(E) = \frac{\Delta F a}{4fbh^3} (3l_2 - 4a^2)$$

f : 15N과 50N의 힘을 가하였을 때의 휘어진 정도의 차이(mm)

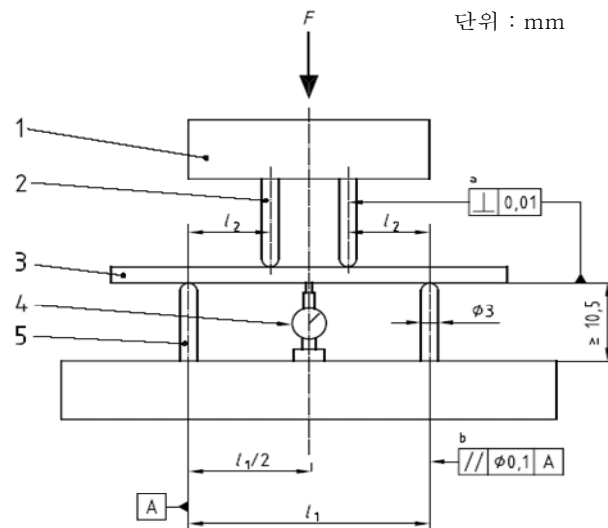
b : 시편 세로길이의 평균값(mm)

c : 시편 높이의 평균값(mm)

l : outer loading points 사이의 거리 60mm

ΔF : 하중 범위(50N-15N=35N)

a : inner와 outer loading points 사이의 거리 20mm



1. Central loading plunger
 2. Inner loading points
 3. Test specimen
 4. Device for measuring deflection(dial gauge or other device)
 5. Outer loading points
- F : Force
 l_1 : distance between outer loading points [(60 ± 1) mm]
 l_2 : distance between outer and inner loading points [(20 ± 1) mm]
a : All loading points
b : Between any two loading points

그림 6. 4-point 굴곡강도 시험장비

(10) 유출

1) 시험목적

항균골시멘트의 유출 값이 기준에 적합한지 확인한다. 단, 주사기에 넣어서 사용하는 시멘트일 경우 필수 사항은 아니다.

2) 관련 표준

- 식품의약품안전처 고시 「의료기기 기준 규격」 3. 골시멘트
- ISO 5833:2002 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements
- KS P ISO 5833:2012 아크릭 레진 골시멘트
- ASTM F 451 Standard Specifications for Acrylic Bone Cement

3) 시험방법

- ① 항균골시멘트와 관련 도구를 준비한다.
- ② 반죽에 사용할 골시멘트 및 관련 도구들을 $(23\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 가 되게 만들어, 상대 습도 40% 이상에서 최소 2시간동안 보관하여, 이 온습도 조건 하에서 실험한다.
- ③ 제조원에서의 사용설명서에 따라 골시멘트를 혼합한다.
- ④ 반죽시간 시험으로부터 반죽시간을 결정한 후, 반죽을 그림 7의 주형에 넣어 플런저를 삽입한다.
- ⑤ 반죽시간에 도달한지 $1\text{분}\pm 10\text{초}$ 후에, $1\text{분}\pm 2\text{초}$ 동안 플런저에 $(49\pm 1)\text{N}$ 의 힘을 가한다. 힘을 제거하고, 골시멘트가 굳도록 둔다.
- ⑥ 경화된 골시멘트를 주형에서 분리한 후, 주형에 있는 네 개의 구멍을 통해 유출된 골시멘트의 정도를 측정한다.
- ⑦ 유출된 골시멘트의 정도는 골시멘트가 채워지지 않은 구멍의 깊이를 처음의 구멍깊이에서 빼는 방법으로 측정하고, 구멍 네 개의 평균값을 가장 근사한 0.5mm까지 측정한다.

⑧ 평균 유출된 값이 2mm 미만인 경우, ③항에서 ⑦항까지를 반복하여 재시험한다.

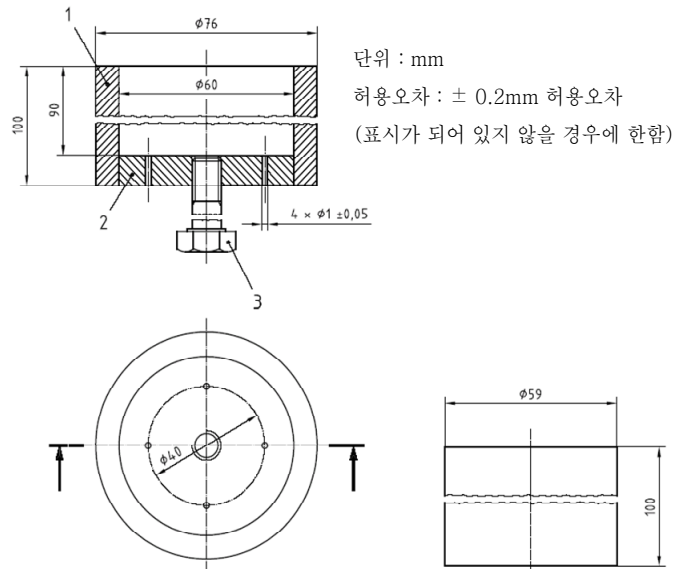


그림 7. 유출시험을 위한 주형

(1. outer ring; 2. 바닥면; 3. 시편을 제거하기에 적합한 크기의 폴리머 나사(선택사항))

4) 결과의 판정

반죽용 시멘트에 한하여, 최소한 한 검체의 평균 유출은 2mm 이상이어야 한다.

※ 항생제 시험항목은 아래에서 제시하는 예시와 같이 대한약전 등 공정서를 참고하여 품목의 특성에 따라 업체에서 자율적으로 설정할 수 있습니다.

(11) 항생제 확인 시험

항생제 확인시험은 항균콜시멘트의 항생제 평가 시 적용할 수 있는 시험방법이다. 이 시험은 식약처 고시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에서 인

정하는 공정서에 따라 수행할 수 있으며 적절한 근거에 따른 정성 분석 방법(예: HPLC 등)을 적용할 수 있다.

1) 시험 목적

항균골시멘트 분말에 함유된 항생제를 확인한다.

2) 관련 표준

- 대한민국약전 및 식약처 고시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 1의 2]에 해당하는 공정서 등

3) 시험 기준 (예시)

겐타마이신황산염 표준품으로 항균골시멘트의 겐타마이신황산염이 확인되어야 한다.

4) 시험 방법 및 결과 분석 (예시)

① 표준액의 제조

물 10mL에 겐타마이신황산염표준품을 50mg 정량하여 멸균된 용기에 균질하게 혼합하고 검액으로 한다.

② 검액의 제조

물 10mL에 겐타마이신황산염 50mg에 해당하는 항균골시멘트 분말을 정량하여 멸균된 용기에 균질하게 혼합하고 검액으로 한다.

③ 검액 및 표준액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다.

검액 및 표준액 20 μ L씩을 박층크로마토그래프용 실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 클로로포름·강암모니아수·메탄올 혼합액(2 : 1 : 1)을 분액깔때기에 넣고 흔들어 섞은 다음 실온에서 1 시간 이상 방치하고, 이 액의 아래층 20 mL를 취하여 메탄올 0.5 mL를 넣고 이를 전개용매로 하여 20 mm²

구멍이 있는 전개조 덮개로 전개조를 덮은 여과지부분을 제외하고 약 17 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다.

4) 결과의 분석

박층판을 요오드 증기를 쏘일 때 검액에서 얻은 3 개의 반점은 표준액에서 얻은 반점과 같은 Rf 값 및 색상을 나타낸다.

(12) 항생제 함량 시험

항생제 함량시험은 항균골시멘트의 항생제 평가 시 적용할 수 있는 시험방법이다. 이 시험은 식약처 고시 「의약품의 품목허가신고심사 규정」에서 인정하는 공정서에 따라 수행할 수 있으며 적절한 근거에 따른 정량 분석 방법(예: HPLC 등)을 적용할 수 있다.

1) 시험 목적

항균골시멘트 분말에 함유된 항생제가 제조사에서 명시한 함량과 일치하는지를 확인한다.

2) 관련 표준

·대한민국약전 및 식약처 고시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 1의 2]에 해당하는 공정서 등

3) 시험 기준(예시)

항균골시멘트의 표시량에 맞게 겐타마이신황산염을 포함하여야 한다.
(예. 표시량의 90.0 ~ 110.0%)

4) 시험 방법 및 결과 분석(예시)

① 표준액의 제조

① 표준액의 제조

겐타마이신황산염 표준품 적당량을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액 (pH 8.0)에 녹여 1 mL 당 4.0 μg 및 1.0 μg (역가)을 함유하도록 희석하여 각각 고농도표준액 및 저농도표준액으로 한다

② 검액의 제조

겐타마이신황산염이 포함된 항균골시멘트 분말 적당량을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 8.0)에 녹여 1 mL 당 4.0 μg 및 1.0 μg (역가)을 함유하도록 희석하여 각각 고농도검액 및 저농도검액으로 한다

③ 검액과 표준액을 취하여 대한민국약전 겐타마이신황산염 정량법에 따라 시험한다.

(13) 항생제 방출 시험

항생제 방출시험은 항균골시멘트의 항생제 평가 시 적용할 수 있는 시험 방법이다. 이 시험은 식약처 고시 「의약품의 품목허가신고심사 규정」에서 인정하는 공정서의 함량(역가)시험을 적용할 수 있으며 적절한 근거에 따른 정량 분석 방법(예: HPLC 등)을 적용할 수 있다.

1) 시험 목적

항균골시멘트에 함유된 약물이 시간에 따라 일정한 방출양상을 나타냄을 확인한다.

2) 관련 표준

· 대한민국약전 및 식약처 고시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 1의 2]에 해당하는 공정서 등

3) 시험 기준

시간에 따른 방출양상을 실측치에 따라 설정하며 일정기간 동안의 시점에 따른 방출율로 적절하게 설정한다.

4) 시험 방법 및 결과 분석(예시)

① 표준액의 제조

젠타마이신황산염 표준품 적당량을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액 (pH 8.0)에 녹여 1 mL 당 4.0 μg 및 1.0 μg (역가)을 함유하도록 희석하여 각각 고농도표준액 및 저농도표준액으로 한다

② 검액의 제조

젠타마이신황산염이 포함된 항균골시멘트를 반죽하여 굳을 때 까지 방치한다. 일정량의 방출액(완충액, 물 등)에서 항생제를 방출시켜 기준 시점에서 방출액을 모두 채취하고, 동일량의 방출액으로 다시 반복한다. 채취한 방출액을 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 8.0)으로 1 mL 당 4.0 μg 및 1.0 μg (역가)을 함유하도록 희석하여 각각 고농도검액 및 저농도검액으로 한다

③ 검액과 표준액을 취하여 대한민국약전 젠타마이신황산염 정량법에 따라 시험한다.

6

참고문헌

1. <http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm101464.htm>
2. The Acrylic Bone Cement in Arthroplasty, INTECH, 2013
3. WO 2006130167 A1, Nanostructured bioactive materials prepared by dual nozzle spray drying techniques,
<http://www.google.com/patents/WO2006130167A1?cl=en>
4. The Acrylic Bone Cement in Arthroplasty, Hamid Reza Seyyed Hosseinzadeh, Mohammad Emami, Farivarabdollahzadeh Lahiji, Ali Sina Shahi, Aidin Masoudi and Sina Emami, 2013
5. <http://www.g-21.it>
6. <http://www.aap.de>
7. 국내 골관절감염 항균요법 권고안, 대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한정형외과학회, 2014
8. 국내 골관절감염 항균요법 권고안, 대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한정형외과학회, 2014
9. 국내 골관절감염 항균요법 권고안, 대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한정형외과학회, 2014
10. Properties of Bone Cement : Antibiotic-Loaded Cement, Lars Frommelt, Klaus-Dieter kuhn
11. Cement; Guidance for Industry and FDA

항균골시멘트의 안전성 및 성능 시험방법 가이드라인

발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
발행일	2016년 11월
발행인	손여원
편집위원장	홍성화
편집위원	의료기기연구과 박창원, 유시형, 이창형, 조은정, 김산, 류지혜, 이승일, 이승열, 이정주, 이승노, 김형식, 김은교, 이지원
도움주신분	첨단의료기기과 조양하, 정진백, 강영규, 양원선, 한영민, 우대곤, 손승호, 김건소, 이춘길, 박세일, 최윤정, 김윤영, 종양약품과 한의식, 윤경은, 김소희, 승호선, 박소라, 김동환, 전설희, 김미지, 이옥미, 하성진
발행처	의료기기연구과