

내용 액제 및 현탁제 실사 가이드 (Guide To Inspections of Oral Solutions and Suspensions)

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

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 시설(FACILITIES)
- III. 설비(EQUIPMENT)
- IV. 원료(RAW MATERIALS)
- V. 혼합(COMPOUNDING)
- VI. 미생물학적 품질(MICROBIOLOGICAL QUALITY)
- VII. 내용 현탁제 균일성(ORAL SUSPENSIONS UNIFORMITY)
- VIII. 제품 규격(PRODUCT SPECIFICATIONS)
- IX. 공정 밸리데이션(PROCESS VALIDATION)
- X. 안정성(STABILITY)
- XI. 포장(PACKAGING)

I. 서론(INTRODUCTION)

The manufacture and control of oral solutions and oral suspensions has presented some problems to the industry. While bioequivalency concerns are minimal (except for the antiseptic products such as phenytoin suspension), there are other issues which have led to recalls. These include microbiological, potency and stability problems. Additionally, because the population using these oral dosage forms includes newborns, pediatrics and geriatrics who may not be able to take oral solid dosage forms and may be compromised, defective dosage forms can pose a greater risk because of the population being dosed. Thus, this guide will review some of the significant potential problem areas and provide direction to the investigator when giving inspectional coverage.

내용 액제와 현탁제의 제조 및 관리에는 몇 가지 문제가 있다. (페니토인 현탁제 같은 소독 제품을 제외하고) 생물학적동등성 문제가 적은 반면, 리콜까지 이어지기도 했던 문제도 있다. 미생물 오염, 역가, 안정성 문제가 이에 해당한다. 이외에도 내용 고형제를 투여하기 어렵고 위험한 상태일 수 있는 신생아, 소아, 노인이 이와 같은 내용 제제를 사용하는 집단에 포함되므로, 투여 대상 집단의 특성 때문에 제품 결함에 따른 리스크가 더 클 수 있다. 그러므로 이 가이드에서 일부 주요 문제 영역을 살펴보고 조사관에게 실사 방향을 제시한다.

II. 시설(FACILITIES)

The design of the facilities are largely dependent upon the type of products manufactured and the potential for cross-contamination and microbiological contamination. For example, the facilities used for the manufacture of OTC oral products might not require the isolation that a steroid or sulfa product would require.

제조 대상 제품의 종류와 교차 오염 및 미생물 오염 가능성에 따라 시설의 디자인이 결정된다. 예를 들어 OTC 내용 제품 제조 시설인 경우에, 스테로이드 제품이나 설파 제품 제조 시에 요구되는 수준의 분리가 필요하지 않을 것이다.

Review the products manufactured and the procedures used by the firm for the isolation of processes to minimize contamination. Observe the addition of drug substance and powdered excipients to manufacturing vessels to determine if operations generate dust. Observe the systems and the efficiency of the dust removal system.

제조 대상 제품과 제조 절차를 검토하여 오염을 최소화할 수 있도록 공정이 분리되어 있는지 확인한다. 제조 용기에 원료의약품과 분말 첨가제를 투입하는 작업을 관찰하여, 작업

중에 먼지가 발생되는지 확인한다. 시스템을 관찰하고 먼지 제거 시스템의 효율을 확인한다.

The firm's HVAC (Heating Ventilation and Air Conditioning) system may also warrant coverage particularly where potent or highly sensitizing drugs are processed. Some manufacturers recirculate air without adequate filtration. Where air is recirculated, review the firm's data which demonstrates the efficiency of air filtration such should include surface and/or air sampling.

강력하거나 자극성이 큰 의약품을 제조하는 경우에는 HVAC 시스템을 조사할 필요가 있다. 일부 업체는 적절한 여과 없이 공기를 재순환시키기도 한다. 공기가 재순환되는 경우에는 공기 여과 효율을 보여 주는 데이터를 검토한다. 표면 및/또는 공기 검체도 채취해야 한다.

III. 설비(EQUIPMENT)

Equipment should be of sanitary design. This includes sanitary pumps, valves, flow meters and other equipment which can be easily sanitized. Ball valves, packing in pumps and pockets in flow meters have been identified as sources of contamination.

설비가 위생적 디자인으로 제작되어야 한다. 용이하게 위생 처리를 할 수 있는 위생 펌프, 밸브, 유량계, 기타 설비가 이에 포함된다. 볼 밸브, 펌프의 패킹, 유량계의 포켓이 오염원으로 파악되었다.

In order to facilitate cleaning and sanitization, manufacturing and filling lines should be identified and detailed in drawings and SOPs. In some cases, long delivery lines between manufacturing areas and filling areas have been a source of contamination. Also, SOPs, particularly with regard to time limitations between batches and for cleaning have been found deficient in many manufacturers. Review cleaning SOPs, including drawings and validation data with regard to cleaning and sanitization.

세척과 위생 처리를 용이하게 하기 위해 제조 및 충전 라인을 식별 표시하며 도면과 SOP에 자세히 기술해야 한다. 제조 지역과 충전 지역 사이에 설치된 긴 이송 라인이 오염원이 된 경우도 있었다. 또한 특히 배치 사이의 시간 제한과 세척과 관련하여 SOP에 문제가 있는 업체가 많았다. 세척 및 위생 처리 관련 밸리데이션 데이터와 도면을 포함하여 세척 SOP를 검토한다.

Equipment used for batching and mixing of oral solutions and suspensions is relatively basic. Generally, these products are formulated on a weight basis with the batching tank on load cells so that a final Q.S. can be made by weight. Volumetric means, such as using a dip

stick or line on a tank, have been found to be inaccurate.

내용 액제 및 현탁제의 배칭과 혼합에 사용되는 설비는 상대적으로 기본적인 것이다. 일반적으로 이들 제품은 로드셀에 배칭 탱크를 놓고 중량 기준으로 조제하며, 최종 Q.S.는 중량 단위로 할 수 있다. 탱크의 라인이나 딥스틱을 사용하는 방법 등 부피 측정 방법은 정확하지 않은 것으로 밝혀졌다.

In most cases, manufacturers will assay samples of the bulk solution or suspension prior to filling. A much greater variability has been found with batches that have been manufactured volumetrically rather than by weight. For example, one manufacturer had to adjust approximately 8% of the batches manufactured after the final Q.S. because of failure to comply with potency specifications. Unfortunately, the manufacturer relied solely on the bulk assay. After readjustment of the potency based on the assay, batches occasionally were found out of specification because of analytical errors.

대개는 충전에 앞서 용액이나 현탁액 벌크의 검체를 채취해 분석한다. 중량 단위가 아닌 부피 단위로 제조한 배치에서 훨씬 더 큰 편차가 발생했다. 일례로 한 제조업체는 역가가 부적합하여 최종 Q.S. 이후에 제조 배치의 약 8%를 조정해야 했다. 불행히도 이 제조업체는 벌크 분석에만 의존했다. 벌크 분석 결과를 토대로 역가를 재조정한 이후에도, 분석 오류 때문에 OOS 배치가 자주 발생했다.

The design of the batching tank with regard to the location of the bottom discharge valve has also presented problems. Ideally, the bottom discharge valve is flush with the bottom of the tank. In some cases valves, including undesirable ball valves, have been found to be several inches to a foot below the bottom of the tank. In others, drug or preservative was not completely dissolved and was lying in the "dead leg" below the tank with initial samples being found to be subpotent. For the manufacture of suspensions, valves should be flush. Review and observe the batching equipment and transfer lines.

하부 배출 밸브 위치와 관련하여 배칭 탱크 디자인이 문제가 되기도 했다. 하부 배출 밸브는 탱크 바닥과 수평 상태여야 한다. 하지만 바람직하지 않은 볼 밸브를 포함하여 밸브가 몇 인치 내지 1피트까지 탱크 바닥 아래에 위치한 경우도 있었다. 또한 의약품이나 보존제가 완벽하게 용해되지 않아 탱크 아래의 "데드 레그"에 몰려 있어, 초기 검체 시험 결과가 저역가로 나타나기도 했다. 현탁제 제조인 경우에 밸브는 수평으로 배치되어야 한다. 배칭 설비와 이송 라인을 검토하고 확인한다.

With regard to transfer lines, they are generally hard piped and easily cleaned and sanitized. In some cases manufacturers have used flexible hoses to transfer product. It is not unusual

to see flexible hoses lying on the floor, thus significantly increasing the potential for contamination. Such contamination can occur by operators picking up or handling hoses, and possibly even placing them in transfer or batching tanks after they had been lying on the floor. It is also a good practice to store hoses in a way that allows them to drain rather than be coiled which may allow moisture to collect and be a potential source of microbial contamination. Observe manufacturing areas and operator practices, particularly when flexible hose connection are employed.

이송 라인은 일반적으로 경질 파이프로 설치되며, 세척과 위생 처리가 용이하다. 제품 이송에 플렉서블 호스를 사용하는 곳도 있다. 플렉서블 호스가 바닥에 놓여 있어 오염 가능성이 크게 증가하는 경우를 찾아보기란 그리 어렵지 않다. 작업자가 호스를 집어 들거나 취급하는 과정에서, 심지어 바닥에 놓여 있던 것을 이송 탱크나 배칭 탱크에 위치시키는 과정에서 오염이 발생할 수 있다. 습기가 모여 미생물 오염이 발생할 수 있는 코일 방식 보다는 배수가 가능한 방식으로 호스를 보관하는 것이 바람직하다. 제조 지역과 작업자의 행위를 관찰한다. 특히 플렉서블 호스 연결 작업을 주의 깊게 살펴본다.

Another common problem occurs when a manifold or common connections are used, especially in water supply, premix or raw material supply tanks. Such common connections have been shown to be a source of contamination.

용수 공급, 프리믹스 또는 원료 공급 탱크에 매니폴드나 공통 연결 장치를 사용하는 경우에도 문제가 발생한다. 이와 같은 공통 연결 장치 때문에 오염이 발생했다.

IV. 원료(RAW MATERIALS)

The physical characteristics, particularly the particle size of the drug substance, are very important for suspensions. As with topical products in which the drug is suspended, particles are usually very fine to micronized (less than 25 microns). For syrups, elixir or solution dosage forms in which there is nothing suspended, particle size and physical characteristics of raw materials are not that important. However, they can affect the rate of dissolution of such raw materials in the manufacturing process. Raw materials of a finer particle size may dissolve faster than those of a larger particle size when the product is compounded.

현탁제인 경우에 원료의약품의 물리적 특성, 특히 입자 크기가 매우 중요하다. 원료의약품이 현탁 상태인 국소 제품과 마찬가지로, 입자 크기는 일반적으로 매우 미세하다(25 미크론 미만). 현탁되는 것이 없는 시럽제, 엘릭서제, 액제인 경우에 원료의 입자 크기와 물리적 특성은 그렇게 중요하지 않다. 그러나 이러한 특성이 제조 공정에서 원료 용해 속도에

영향을 줄 수 있다. 보다 미세한 입자 크기의 원료는 제품 혼합 시에 더 큰 크기의 입자로 구성된 원료보다 훨씬 빨리 용해될 수 있다.

Examples of a few of the oral suspensions in which a specific and well defined particle size specification for the drug substance is important include phenytoin suspension, carbamazepine suspension, trimethoprim and sulfamethoxazole suspension, and hydrocortisone suspension. Review the physical specifications for any drug substance which is suspended in the dosage form.

원료의약품의 입자 크기 기준을 특이적으로 잘 규정하는 것이 중요한 내용 현탁제의 예로는 페니토인 현탁제, 카바마제핀 현탁제, 트리메토프림 및 설파메톡사졸 현탁제, 하이드로코티손 현탁제가 있다. 제제에 현탁 상태로 있는 원료의약품의 물리적 규격을 검토한다.

V. 혼합(COMPOUNDING)

In addition to a determination of the final volume (Q.S.) as previously discussed, there are microbiological concerns. For oral suspensions, there is the additional concern with uniformity, particularly because of the potential for segregation during manufacture and storage of the bulk suspension, during transfer to the filling line and during filling. Review the firm's data that support storage times and transfer operations. There should be established procedures and time limits for such operations to address the potential for segregation or settling as well as other unexpected effects that may be caused by extended holding or stirring.

앞서 설명한 바와 같이 최종 부피(Q.S.) 결정 이외에도 미생물 문제가 있다. 내용 현탁제인 경우에 추가로 균일성 문제가 있는데, 벌크 현탁액의 제조와 보관, 충전 라인으로 이송, 그리고 충전 시에 분리가 발생할 수 있기 때문이다. 보관 기간과 이송 작업의 근거 데이터를 검토한다. 분리나 침전 가능성, 그리고 연장 교반이나 보관에 따라 발생할 수 있는 기타 예상치 못한 영향에 대처하기 위하여 작업 절차와 시간 기준을 설정해야 한다.

For oral solutions and suspensions, the amount and control of temperature is important from a microbiological as well as a potency aspect. For those products in which temperature is identified as a critical part of the operation, the firm's documentation of temperature, such as by control charts, should be reviewed.

내용 액제와 현탁제는 미생물 오염과 역가 측면에서 적절한 온도 관리가 중요하다. 온도가 작업의 중요한 부분으로 파악된 제품인 경우에는 온도 관련 문서(예, 관리 차트)를

검토한다.

There are some manufacturers that rely on heat during compounding to control the microbiological levels in product. For such products, the addition of purified water to final Q.S., the batch, and the temperatures during processing should be reviewed.

제품의 미생물 오염 관리를 위해 혼합 시에 가열하는 업체도 있다. 그러한 제품인 경우에는 최종 QS에 맞춘 정제수 투입 공정, 해당 배치, 공정 온도를 검토한다.

In addition to drug substances, some additives, such as the parabens are difficult to dissolve and require heat. The control and assurance of their dissolution during the compounding stage should be reviewed. From a potency aspect, the storage of product at high temperatures may increase the level of degradants. Storage limitations (time and temperature) should be justified by the firm and evaluated during your inspection.

원료의약품 이외에도 파라벤 같은 일부 첨가제가 잘 용해되지 않으므로 가열해야 한다. 혼합 단계에서 이러한 첨가제의 용해 관리 및 보증 방법도 검토한다. 역가 측면에서 보면, 고온에서 제품을 보관하는 경우에 분해 산물이 증가될 수 있다. 보관 조건(시간 및 온도)의 타당성을 업체가 제시해야 하며 실사 시에 이를 평가한다.

There are also some oral liquids which are sensitive to oxygen and have been known to undergo degradation. This is particularly true of the phenothiazine class of drugs, such as perphenazine and chlorpromazine. The manufacture of such products might require the removal of oxygen such as by nitrogen purging. Additionally, such products might also require storage in sealed tanks, rather than those with loose lids. Manufacturing directions for these products should be reviewed.

또한 일부 내용 액제는 산소에 민감하며 분해되는 것으로 알려져 있다. 특히 페페나진과 클로르프로마진 같은 페노티아진 계열 의약품인 경우에 그렇다. 이와 같은 제품을 제조할 때는 질소 퍼징 같은 산소 제거가 필요할 수 있다. 이외에도 제품을 밀봉 탱크에 넣어 보관하며, 뚜껑이 느슨한 탱크에 보관해서는 안 된다. 이들 제품의 제조 지시 문서를 검토한다.

VI. 미생물학적 품질(MICROBIOLOGICAL QUALITY)

There are some oral liquids in which microbiological contamination can present significant health hazards. For example, some oral liquids, such as nystatin suspension are used in infants and immuno-compromised patients, and microbiological contamination with

organisms, such as Gram-negative organisms, is objectionable. There are other oral liquid preparations such as antacids in which *Pseudomonas* sp. contamination is also objectionable. For other oral liquids such as cough preparations, the contamination with *Pseudomonas* sp. might not present the same health hazard. Obviously, the contamination of any preparation with Gram-negative organisms is not desirable.

미생물 오염이 건강에 중대한 위해가 되는 내용 액제 제품이 있다. 예를 들어 니스타틴 현탁제 같은 일부 내용 액제 제품은 유아와 면역 기능이 약화된 환자에 투여되므로, 그람 음성 세균 같은 미생물에 오염되면 문제가 될 수 있다. 이외에도 제산제 같은 내용 액제 제품의 *Pseudomonas* sp. 오염도 문제가 된다. 감기약 등 기타 내용 액제 제품의 *Pseudomonas* sp. 오염은 그와 같은 정도의 위험성이 없을 수 있다. 어떤 제품이건 그람 음성 세균 오염은 바람직하지 않다.

In addition to the specific contaminant being objectionable, such contamination would be indicative of a deficient process as well as an inadequate preservative system. The presence of a specific *Pseudomonas* sp. may also indicate that other plant or raw material contaminants could survive the process. For example, the fact that a *Pseudomonas putida* contaminant is present could also indicate that *Pseudomonas aeruginosa*, a similar source organism, could also be present.

바람직하지 않은 특정 오염 미생물 이외에도, 그러한 오염은 공정 결함과 보존제 시스템의 부적절성을 의미할 수 있다. 특정 *Pseudomonas* sp.의 존재는 다른 제조소/원료 오염물질이 공정을 거치면서 제거되지 않고 살아남았다는 의미일 수 있다. 예를 들어 *Pseudomonas putida*가 있으면 이 세균과 출처가 유사한 *Pseudomonas aeruginosa*도 존재할 수 있다는 의미이다.

Both the topical and microbiological inspection guides discuss the methods and limitations of microbiological testing. Similar microbiological testing concepts discussed apply to the testing of oral liquids for microbiological contamination. Review the microbiological testing of raw materials, including purified water, as well as the microbiological testing of finished products. Since FDA laboratories typically utilize more sensitive test methods than industry, consider sampling any oral liquids in which manufacturers have found microbiological counts, no matter how low. Submit samples for testing for objectionable microorganisms.

국소 제품 실사 가이드와 미생물 실사 가이드에서 미생물 시험 방법과 한계를 다루고 있다. 유사한 미생물 시험 개념을 내용 액제 제품의 미생물 오염 시험에도 적용한다. 정제수를 포함한 원료와 완제품의 미생물 시험을 검토한다. FDA 시험 시설은 업체보다 더 민감한 시험 방법을 사용하므로, 아무리 적은 수준이라도 미생물이 발견되었던 내용 액제 제품이

있으면 검체 채취 여부를 검토한다. 부적절한 미생물을 시험하기 위한 검체를 제출한다.

VII. 내용 현탁제 균일성(ORAL SUSPENSIONS UNIFORMITY)

Those liquid products in which the drug is suspended (and not in solution) present manufacture and control problems. Depending upon the viscosity, many suspensions require continuous or periodic agitation during the filling process. If delivery lines are used between the bulk storage tank and the filling equipment, some segregation may occur, particularly if the product is not viscous. Review the firm's procedures for filling and diagrams for line set-up prior to the filling equipment.

원료의약품이 현탁 상태(용액이 아닌)인 액제 제품인 경우에는 제조 및 품질 관리와 관련된 문제가 있다. 점도에 따라 충전 시에 연속으로 또는 주기적으로 교반을 해야 하는 현탁제가 많다. 벌크 저장 탱크와 충전 설비 사이에 이송 라인을 설치하면 분리 현상이 발생할 수 있다. 점성 제품이 아닌 경우에 특히 그렇다. 충전 절차와 충전 설비 이전의 라인 설치도를 검토한다.

Good manufacturing practice would warrant testing bottles from the beginning, middle and end to assure that segregation has not occurred. Such samples should not be composited.

분리 여부를 확인하기 위해 시작, 중간 및 종료 시점에 검체를 채취하여 시험할 필요가 있다. 이렇게 채취한 검체를 혼합해서는 안 된다.

In-process testing for suspensions might also include an assay of a sample from the bulk tank. More important, however, may be testing for viscosity.

현탁제의 공정 시험을 위해 벌크 탱크에서 검체를 취하여 함량을 분석할 수도 있다. 그러나 점도 시험이 더 중요할 수 있다.

VIII. 제품 규격(PRODUCT SPECIFICATIONS)

Important specifications for the manufacture of all solutions include assay and microbial limits. Additional important specifications for suspensions include particle size of the suspended drug, viscosity, pH, and in some cases dissolution. Viscosity can be important from a processing aspect to minimize segregation. Additionally, viscosity has also been shown to be associated with bioequivalency. pH may also have some meaning regarding effectiveness of preservative systems and may even have an effect on the amount of drug in solution. With regard to dissolution, there are at least three products which have dissolution

specifications. These products include phenytoin suspension, carbamazepine suspension, and sulfamethoxazole and trimethoprim suspension. Particle size is also important and at this point it would seem that any suspension should have some type of particle size specification. As with other dosage forms, the underlying data to support specifications should be reviewed.

액제 제조에 있어서 중요한 규격 항목은 함량 및 미생물 기준이다. 이외에도 현탁 약물의 입자 크기, 점도, pH, 그리고 때로는 용출이 현탁제의 중요 규격에 포함된다. 점도는 분리를 최소화하기 위한 공정 관리 측면에서 중요할 수 있다. 이외에도 점도는 생물학적동등성과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. pH도 보존제 시스템의 효과와 관련하여 의미가 있으며, 심지어 액제의 의약품 함량에도 영향을 미칠 수 있다. 용출 규격이 있는 제품이 최소 세 개가 있다. 페니토인 현탁제, 카바마제핀 현탁제, 설파메톡사졸 및 트리메토프림 현탁제가 그것이다. 입자 크기도 중요하다. 모든 현탁제는 입자 크기 규격을 갖추어야 한다고 볼 수 있다. 다른 제형과 마찬가지로 규격의 근거 데이터를 검토한다.

IX. 공정 밸리데이션(PROCESS VALIDATION)

As with other products, the amount of data needed to support the manufacturing process will vary from product to product. Development (data) should have identified critical phases of the operation, including the predetermined specifications, that should be monitored during process validation.

다른 제품과 마찬가지로, 제조 공정을 뒷받침하는데 필요한 근거 데이터의 양은 제품에 따라 다르다. 개발 과정에서(개발 데이터) 사전 설정 규격을 포함하여 공정 밸리데이션 시에 모니터링 하는 중요 작업 단계를 파악해야 한다.

For example, for solutions the key aspects that should be addressed during validation include assurance that the drug substance and preservatives are dissolved. Parameters, such as heat and time should be measured. Also, in-process assay of the bulk solution during and/or after compounding according to predetermined limits are also an important aspects of process validation. For solutions that are sensitive to oxygen and/or light, dissolved oxygen levels would also be an important test. Again, the development data and the protocol should provide limits. Review firm's development data and/or documentation for their justification of the process.

예를 들어 액제인 경우에 밸리데이션에서 다루어야 할 중요 부분은, 원료의약품과 보존제의 용해성이다. 열과 시간 같은 파라미터를 측정해야 한다. 또한 혼합 도중 및/또는 혼합 이후 사전 설정 기준에 따른 벌크 용액의 함량 분석도 공정 밸리데이션의 중요한 요소이다. 산소

및/또는 빛에 민감한 액제라면, 용존 산소 농도도 중요 시험 항목이 될 수 있다. 개발 데이터를 근거로 기준을 정해 프로토콜을 작성해야 한다. 개발 데이터 및/또는 문서를 검토하여 공정의 타당성을 확인한다.

As discussed, the manufacture of suspensions presents additional problems, particularly in the area of uniformity. Again, development data should have addressed the key compounding and filling steps that assure uniformity. The protocol should provide for the key in-process and finished product tests, along with their specifications. For oral solutions, bioequivalency studies may not always be needed. However, oral suspensions, with the possible exception of some of the antacids, OTC products, usually require a bioequivalency or clinical study to demonstrate effectiveness. As with oral solid dosage forms, comparison to the biobatch is an important part of validation of the process.

앞서 설명한 바와 같이, 현탁제 제조에는 특히 균일성과 관련하여 추가적인 문제가 있다. 주요 혼합 및 충전 단계가 균일성을 보장함을 보여 주는 개발 데이터에 있어야 한다. 규격을 포함하여 주요 공정 관리 시험 항목과 완제품 시험 항목을 프로토콜에 규정해야 한다. 내용 액제인 경우에 생물학적동등성 시험이 필요하지 않을 수도 있다. 그러나 제산제, OTC 제품 일부를 제외하고 내용 현탁제는 일반적으로 유효성 증명을 위해 생물학적동등성 시험이나 임상 시험이 필요하다. 내용 고형제와 마찬가지로 바이오배치와 비교하는 것이 공정 밸리데이션의 중요한 부분이다.

Review the firm's protocol and process validation report and, if appropriate, compare data for full scale batches to biobatch, data and manufacturing processes.

프로토콜과 공정 밸리데이션 보고서를 검토하고, 적절한 경우에는 실제 생산 규모 배치의 데이터와 바이오배치 데이터 및 제조 공정을 비교한다.

X. 안정성(STABILITY)

One area that has presented a number of problems includes the assurance of stability of oral liquid products throughout their expiry period. For example, there have been a number of recalls of the vitamins with fluoride oral liquid products because of vitamin degradation. Drugs in the phenothiazine class, such as perphenazine, chlorpromazine and promethazine have also shown evidence of instability. Good practice for this class of drug products would include quantitation of both the active and primary degradant. Dosage form manufacturers should know and have specifications for the primary degradant. Review the firm's data and validation data for methods used to quantitate both the active drug and degradant.

많은 문제가 발생했던 영역 가운데 하나는, 유효 기간 전체에 걸친 내용 액제 제품의 안정성 보증이다. 예를 들어 불소 함유 비타민 내용 액제 제품이 비타민 분해로 인해 리콜된 사례가 많았다. 퍼페나진, 클로르프로마진, 프로메타진 같은 페노티아진 제품 또한 불안정한 것으로 밝혀졌다. 이러한 종류의 제품에 대해서는 활성 성분과 일차 분해 산물 모두를 정량하는 것이 바람직하다. 완제의약품 제조업체는 일차 분해산물을 파악하고 규격을 구비해야 한다. 활성 성분과 분해산물 모두의 정량 분석 방법에 대한 데이터와 밸리데이션 데이터를 검토한다.

Because interactions of products with closure systems are possible, liquids and suspensions undergoing stability studies should be stored on their side or inverted in order to determine whether contact of the drug product with the closure system affects product integrity.

제품과 마개 시스템이 상호 반응할 수 있으므로, 액제와 현탁제의 안정성 시험 시에 제품을 옆으로 놓거나 뒤집은 상태로 보관하여, 의약품과 마개 시스템의 접촉이 제품 완전성에 영향을 주는지 확인해야 한다.

Moisture loss which can cause the remaining contents to become superpotent and microbiological contamination are other problems associated with inadequate closure systems.

부적절한 마개 시스템과 관련된 또 다른 문제는 함습도의 감소인데, 이에 따라 잔류 내용물이 과역가가 되거나 미생물 오염이 발생할 수 있다.

XI. 포장(PACKAGING)

Problems in the packaging of oral liquids have included potency (fill) of unit dose products, accurate calibration of measuring devices such as droppers that are often provided. The USP does not provide for dose uniformity testing for oral solutions. Thus, for unit dose solution products, they should deliver the label claim within the limits described in the USP. Review the firm's data to assure uniformity of fill and test procedures to assure that unit dose samples are being tested.

내용 액제 제품의 포장과 관련된 문제로는 단위 용량 제품의 역가(충전량), 함께 제공되는 드로퍼 같은 계량 장치의 정확한 교정이 있다. USP에는 내용 액제 제품의 용량 균일성 시험 기준이 없다. 그러므로 단위 용량 액제 제품은 USP에 기술된 기준 이내에서 표시량을 전달할 수 있어야 한다. 충전량 균일성에 대한 근거 데이터와 단위 용량 검체의 시험 절차를 검토한다.

Another problem in the packaging of Oral Liquids is the lack of cleanliness of containers prior to filling. Fibers and even insects have been identified as debris in containers, and particularly plastic containers used for these products. Many manufacturers receive containers shrink-wrapped in plastic to minimize contamination from fiberboard cartons. Many manufacturers utilize compressed air to clean containers. Vapors, such as oil vapors, from the compressed air have occasionally been found to present problems. Review the firm's systems for the cleaning of containers.

내용 액제 제품의 포장과 관련된 또 다른 문제는 충전 이전의 용기 청결성 결여이다. 섬유와 심지어 곤충이 용기에서 발견된 적이 있고, 특히 플라스틱 용기를 사용하는 경우에 그랬다. 섬유판 카톤에 의한 오염을 최소화하기 위해 플라스틱으로 수축 포장된 용기를 많은 제조업체가 구입하여 사용한다. 또한 용기 세척에 압축 공기를 활용하는 업체도 많다. 압축 공기에서 나오는 증기(예, 오일 증기)가 문제가 되기도 한다. 용기 세척 시스템을 검토한다.