

부록 10.

가압 정량 분사 에어로졸 흡입 제제의 제조(Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation)

원칙(Principle)

The manufacture of pressurised aerosol products for inhalation with metering valves requires special consideration because of the particular nature of this form of product. It should be done under conditions which minimise microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of the valve components and, in the case of suspensions, of uniformity is also of particular importance.

정량 밸브가 구비된 가압 에어로졸 흡입 제품 제조 시에는, 이 제형의 특성 때문에 특별하게 고려해야 할 것이 있다. 미생물과 미립자 오염을 최소화하는 조건에서 제조한다. 밸브 컴포넌트의 품질 보증과 현탁제인 경우에는 균일성 보증이 특히 중요하다.

공통(General)

1. There are presently two common manufacturing and filling methods as follows:
다음과 같은 2가지 제조 및 충전 방법이 현재 일반적으로 사용된다.
 - a. Two-shot system (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is put into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss.
투샷 시스템(압력 충전). 활성 성분을 끓는점이 높은 추진제에 현탁하고, 일정 투여 용량을 용기에 충전하며, 밸브를 닫고, 끓는점이 낮은 추진제를 밸브 스템을 통해 주입해 최종 제품을 만든다. 추진제에 활성 성분을 현탁한 것을 차갑게 유지하여 증발에 의한 손실을 줄인다.
 - b. One-shot process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure or at a low temperature, or both. The suspension is then filled directly into the container in one shot.

원샷 시스템(냉 충전). 활성 성분을 추진제 혼합액에 현탁하고 고압 또는 저온(또는 고압 저온) 상태를 유지한다. 다음에 현탁액을 한 번에 용기에 직접 충전한다.

시설 및 설비(Premises and equipment)

2. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system.
제조 및 충전 작업을 최대한 폐쇄계에서 실시한다.
3. Where products or clean components are exposed, the area should be fed with filtered air, should comply with the requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks.
제품 또는 깨끗한 컴포넌트가 노출되는 지역에 여과한 공기를 공급하며, 적어도 D 등급의 환경 기준에 부합해야 하고, 에어록을 통해 들어간다.

생산 및 품질 관리(Production and quality control)

4. Metering valves for aerosols are more complex pieces of engineering than most items used in pharmaceutical production. Their specifications, sampling and testing should recognize this. Auditing the Quality Assurance system of the valve manufacturer is of particular importance.
에어로졸용 정량 밸브는 의약품 생산에 사용되는 대다수 자재보다 훨씬 복잡한 엔지니어링 부품이다. 이러한 점을 고려하여 규격, 검체 채취, 시험 절차를 설정한다. 밸브 제조업체의 품질 보증 시스템 감사가 특히 중요하다.
5. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron. An additional filtration where possible immediately before filling is desirable.
모든 유체(예, 액체 또는 가스 추진제)를 여과하여 0.2 미크론 이상 입자를 제거한다. 가능하면 충전 직전에 추가로 여과하는 것이 바람직하다.
6. Containers and valves should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbiological contaminants. After

cleaning, valves should be kept in clean, closed containers and precautions taken not to introduce contamination during subsequent handling, e.g. taking samples. Containers should be fed to the filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.

제품 사용에 적절한 밸리데이션된 절차에 따라 용기와 밸브를 세척하여, 조립 보조제(예, 윤활유)나 부적절한 미생물 오염 등 오염 물질이 없도록 한다. 세척 후에 밸브를 깨끗한 폐쇄식 용기에 보관하고, 그 이후에 검체 채취 같은 취급 과정에서 오염이 생기지 않도록 주의한다. 용기는 깨끗한 조건에서 충전 라인에 공급하거나, 충전 직전에 라인에서 세척한다.

7. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.

충전 공정 전체에 걸쳐 충전 시에 현탁액의 균일성을 보증할 수 있게 주의 조치를 취한다.

8. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100% weight checking at each stage is often desirable.

투샷 충전을 하는 경우에는 2회 샷의 중량을 정확하게 관리하여 올바른 조성을 달성하는 것이 중요하다. 이를 위해 각 단계에서 100% 중량 점검을 하는 것이 바람직하다.

9. Controls after filling should ensure the absence of undue leakage. Any leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.

충전 이후에 부적절한 누출이 없음을 확인한다. 미생물 오염이나 잔류 습기를 피할 수 있는 방식으로 누출 시험을 실시한다.