

국소 의약품 실사 가이드 (Guide To Inspections of Topical Drug Products)

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

[목차]

- I. 목적(PURPOSE)
- II. 서론(INTRODUCTION)
- III. 역가 균일성(POTENCY UNIFORMITY)
- IV. 설비 및 생산 관리(EQUIPMENT AND PRODUCTION CONTROL)
- V. 세척 밸리데이션(CLEANING VALIDATION)
- VI. 미생물학적 관리(비무균 국소 제품)(MICROBIOLOGICAL CONTROLS (NON-STERILE TOPICALS))
- VII. 변경 관리(CHANGE CONTROL)
- VIII. 경피 국소 제품(TRANSDERMAL TOPICAL PRODUCTS)
- IX. 기타 참고 문헌(OTHER REFERENCES)

I. 목적(PURPOSE)

The purpose of this guide is to provide field investigators, who are familiar with the provisions of the Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations for pharmaceuticals, with guidance on inspecting selected facets of topical drug product production. The subjects covered in the guide are generally applicable to all forms of topical drug products, including those that are intended to be sterile. However, this guide does not address every problem area that the investigator may encounter, nor every policy that pertains to topical drug products.

이 가이드는 의약품 CGMP 규정을 숙지하고 있는 현장 조사관에게 국소 의약품 생산 시설 실사에 관한 가이드라인을 제공하기 위한 것이다. 이 가이드에서 다루는 사항은 무균 제품을 포함해 모든 종류의 국소 의약품에 적용된다. 그러나 조사관이 접하게 될 모든 문제와 국소 의약품에 관련된 모든 방침을 다루고 있지는 않다.

II. 서론(INTRODUCTION)

This inspectional guide addresses several problem areas that may be encountered in the production of topical drug products potency, active ingredient uniformity, physical characteristics, microbial purity and chemical purity. The guide also addresses problems relating to the growing number of transdermal products. If a new drug pre-approval inspection is being conducted, then an examination of the filed manufacturing and control data, and correspondence should be accomplished early in the inspection. As with other pre-approval inspections, the manufacturing and controls information filed in the relevant application should be compared with the data used for clinical batches and for production (validation) batches. Filed production control data should be specific and complete.

이 실사 가이드에서는 역가, 활성 성분 균일성, 물리적 특성, 미생물 순도, 화학적 순도 등 국소 의약품 생산과 관련된 여러 가지 문제 영역을 다룬다. 또한 점차 증가하고 있는 경피 제품과 관련된 문제도 살펴본다. 신약 승인전 실사를 하는 경우에는 실사 초반에 신청 문서의 제조 및 품질 관리 관련 데이터를 점검하고 일치 여부를 확인해야 한다. 다른 승인전 실사와 마찬가지로 신청 문서의 제조 및 품질 관리 정보를 임상 배치와 생산(밸리데이션) 배치 데이터와 비교한다. 제출된 생산 관리 데이터는 구체적이고 완벽해야 한다.

III. 역가 균일성(POTENCY UNIFORMITY)

Active ingredient solubility and particle size are generally important ingredient characteristics that need to be controlled to assure potency uniformity in many topical drug products such as emulsions, creams and ointments. Crystalline form is also important where the active ingredient is dispersed as a solid phase in either the oil or water phase of an emulsion, cream, or ointment.

유제, 크림제, 연고제 같은 많은 국소 의약품의 역가 균일성 보증을 위해 관리할 필요가 있는 중요한 원료 특성은 활성 성분 용해도와 입자 크기이다. 유제, 크림제, 연고제의 유상 또는 수상에 활성 성분이 고체상으로 분산되는 경우에는 결정형도 중요하다.

It is important that active ingredient solubility in the carrier vehicle be known and quantified at the manufacturing step in which the ingredient is added to the liquid phase. The inspection should determine if the manufacturer has data on such solubility and how that data was considered by the firm in validating the process.

액체상에 활성 성분이 첨가되는 제조 단계에서 해당 용매에 대한 활성 성분의 용해도를 파악하고 정량적으로 평가하는 것이 중요하다. 제조업체가 그와 같은 용해도 데이터를 갖고 있는지, 공정 밸리데이션 시에 이 데이터를 어떻게 평가했는지 확인해야 한다.

Substances which are very soluble, as is frequently the case with ointments, would be expected to present less of a problem than if the drug substance were to be suspended, as is the case with creams. If the drug substance is soluble, then potency uniformity would be based largely upon adequate distribution of the component throughout the mix.

크림제처럼 원료의약품을 현탁하는 경우보다, 연고제처럼 용해성이 매우 좋은 성분은 문제가 덜할 것이다. 원료의약품의 용해성이 좋으면, 혼합물 전체적으로 적절한 원료 분포가 역가 균일성을 결정한다.

If the active ingredient is insoluble in the vehicle, then in addition to assuring uniformity of distribution in the mix, potency uniformity depends upon control of particle size, and use of a validated mixing process. Particle size can also affect the activity of the drug substance because the smaller the particle size the greater its surface area, which may influence its activity. Particle size also affects the degree to which the product may be physically irritating when applied; generally, smaller particles are less irritating.

활성 성분의 용해도가 좋지 않으면, 혼합물의 균일한 성분 분포 이외에도, 입자 크기 관리와 밸리데이션된 혼합 공정 사용이 역가 균일성 확보에 중요하다. 입자 크기가 작을수록 표면적이 커지고 그에 따라 활성이 영향을 받으므로, 입자 크기도 원료의약품의 활성에 영향을 줄 수 있다. 입자 크기는 제품 사용 시에 물리적 자극을 유발하는 정도에도 영향을

준다. 일반적으로 크기가 작을수록 자극성이 적다.

Production controls should be implemented that account for the solubility characteristics of the drug substance; inadequate controls can adversely affect product potency, efficacy and safety. For example, in one instance, residual water remaining in the manufacturing vessel, used to produce an ophthalmic ointment, resulted in partial solubilization and subsequent recrystallization of the drug substance; the substance recrystallized in a larger particle size than expected and thereby raised questions about the product efficacy.

원료의약품의 용해도 특성을 고려하여 생산 관리 절차를 구축해야 한다. 부적절한 관리는 제품 역가, 유효성, 안전성에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 안연고제 생산에 사용된 제조 용기의 잔수 때문에 원료의약품이 부분적으로 용해되었다가 다시 결정화되는 문제가 발생한 적이 있다. 재결정화된 성분은 예상보다 입자 크기가 컸으며, 그에 따라 제품 유효성에 문제가 생겼다.

In addition to ingredient solubility/particle size, the inspection should include a review of other physical characteristics and specifications for both ingredients and finished products.

성분의 용해도와 입자 크기 이외에도, 원료와 완제품의 다른 물리적 특성과 규격도 검토한다.

IV. 설비 및 생산 관리(EQUIPMENT AND PRODUCTION CONTROL)

혼합기(Mixers)

There are many different kinds of mixers used in the manufacture of topical products. It is important that the design of a given mixer is appropriate for the type of topical product being mixed. One important aspect of mixer design is how well the internal walls of the mixer are scraped during the mixing process. This can present some problems with stainless steel mixers because scraper blades should be flexible enough to remove interior material, yet not rigid enough to damage the mixer itself. Generally, good design of a stainless steel mixer includes blades which are made of some hard plastic, such as teflon, which facilitates scrapping of the mixer walls without damaging the mixer.

다양한 혼합기가 국소 제품 제조에 사용된다. 혼합기의 디자인은 혼합 대상 국소 제품의 종류에 적절한 것이어야 한다. 혼합기 디자인에 있어서 중요한 부분 가운데 하나는, 혼합기 내벽의 스크래핑 정도이다. 스테인리스스틸 혼합기인 경우에 이것이 문제가 될 수 있다. 스크래퍼 블레이드는 내부 물질을 제거할 수 있을 정도로 충분히 유연하면서도, 혼합기

자체에 손상을 줄 정도로 단단해서는 안 되기 때문이다. 일반적으로 스테인리스스틸 혼합기는 테프론 같은 경질 플라스틱으로 블레이드를 만들어 혼합기에는 손상을 주지 않으면서 혼합기 벽을 용이하게 스크래핑할 수 있어야 한다.

If the internal walls of the mixer are not adequately scraped during mixing, and the residual material becomes part of the batch, the result may be non-uniformity. Such non-uniformity may occur, for example, if operators use hand held spatulas to scrape the walls of the mixer. 혼합 시에 혼합기 내부 벽이 적절하게 스크래핑되지 않으면, 그리고 잔류 물질이 배치의 일부가 된다면, 균일성 문제가 발생할 것이다. 예를 들어 작업자가 혼합기 벽을 스크래핑하기 위해 휴대용 스파툴라를 사용하는 경우에 그와 같은 균일성 문제가 발생할 수 있다.

Another mixer design concern is the presence of "dead spots" where quantities of the formula are stationary and not subject to mixing. Where such "dead spots" exist, there should be adequate procedures for recirculation or non-use of the cream or ointment removed from the dead spots in the tank.

제제의 일부가 정체되어 혼합되지 않는 "데드 스팟"의 존재도 혼합기 디자인과 관련된 문제이다. "데드 스팟"이 있다면 탱크의 데드 스팟에서 나온 크림이나 연고의 재순환 또는 비사용 절차를 적절하게 구비해야 한다.

Ideally, during the inspection, mixers should be observed under operating conditions. 혼합기의 운전 상태를 관찰하며 실사하는 것이 바람직하다.

충전 및 포장(Filling and Packaging)

Suspension products often require constant mixing of the bulk suspension during filling to maintain uniformity. When inspecting a suspension manufacturing process determine how the firm assures that the product remains homogeneous during the filling process and audit the data that supports the adequacy of the firm's process. When the batch size is large and the bulk suspension is in large tanks, determine how the firm deals with low levels of bulk suspension near the end of the filling process. Does the bulk suspension drop below a level where it can be adequately mixed? Is residual material transferred to a smaller tank? Does the firm rely upon hand mixing of the residual material? The firm should have demonstrated the adequacy of the process for dealing with residual material.

현탁 제품인 경우에는 균일성 유지를 위해 충전 중에도 벌크 현탁액을 계속 혼합해야 한다.

현탁 제품 제조 공정을 실시할 때는, 충전 공정 중에 제품의 균질성 유지를 위해 어떻게 하는지 확인하고, 공정의 적절성을 뒷받침하는 데이터를 감사한다. 배치 규모가 크고 벌크 현탁액이 큰 탱크에 담겨 있다면, 충전 작업이 끝날 시점에 벌크 현탁액이 조금 남은 상황에서 어떻게 조치하는지 파악한다. 적절하게 혼합될 수 있는 수준 이하까지 벌크 현탁액이 감소되는가? 잔류물을 작은 탱크로 옮기는가? 잔류물을 수작업으로 혼합하는가? 잔류물 처리 공정의 적절성을 제조업체가 증명해야 한다.

공정 온도 관리(Process Temperature Control)

Typically, heat is applied in the manufacture of topicals to facilitate mixing and/or filling operations. Heat may also be generated by the action of high energy mixers. It is important to control the temperature within specified parameters, not only to facilitate those operations, but also to assure that product stability is not adversely affected. Excessive temperatures may cause physical and/or chemical degradation of the drug product, vehicle, the active ingredient(s), and/or preservatives. Furthermore, excessive temperatures may cause insoluble ingredients to dissolve, reprecipitate, or change particle size or crystalline form.

일반적으로 혼합 및/또는 충전 작업을 용이하게 하기 위해 국소 제품 제조 시에 가열한다. 또한 고에너지 혼합기의 작용으로 열이 발생될 수 있다. 작업을 용이하게 진행하면서도 제품 안정성이 부정적인 영향을 받지 않도록 하기 위해, 온도를 지정 범위 이내로 관리하는 것이 중요하다. 과도한 온도는 의약품, 용매, 활성 성분 및/또는 보존제의 물리적 및/또는 화학적 분해를 유발할 수 있다. 더구나 과도한 온도는 불용성 성분을 용해시키거나 재침전시키거나 입자 크기나 결정형을 변화시킬 수 있다.

Temperature control is also important where microbial quality of the product is a concern. The processing of topicals at higher temperatures can destroy some of the objectionable microorganisms that may be present. However, elevated temperatures may also promote incubation of microorganisms.

미생물학적 품질이 우려되는 제품인 경우에 온도 관리가 중요하다. 고온에서 국소 제품을 처리하면 바람직하지 않은 미생물을 일부 죽일 수 있다. 그러나 온도 상승으로 인하여 미생물 성장이 촉진될 가능성도 있다.

Temperature uniformity within a mixer should be controlled. In addressing temperature uniformity, firms should consider the complex interaction among vat size, mixer speed, blade design, viscosity of the contents and the rate of heat transfer. Where temperature

control is critical, use of recording thermometers to continuously monitor/document temperature measurements is preferred to frequent manual checks. Where temperature control is not critical, it may be adequate to manually monitor/document temperatures periodically by use of hand held thermometers.

혼합기 내부의 온도 균일성을 관리해야 한다. 온도 균일성을 확보하려면, 용기 크기, 혼합 속도, 블레이드 디자인, 내용물의 점도, 열 전달 속도 등 다양한 요소의 복잡한 상호 관계를 고려해야 한다. 온도 관리가 중요한 경우에는, 수동으로 빈번하게 확인하는 방법보다는 온도를 연속적으로 모니터링하고 기록하는 장치가 구비된 온도계를 사용하는 것이 바람직하다. 온도 관리가 중요하지 않다면, 휴대용 온도계를 사용해 주기적으로 온도를 모니터링하고 기록하는 방법도 적절할 수 있다.

V. 세척 밸리데이션(CLEANING VALIDATION)

It is CGMP for a manufacturer to establish and follow written SOPs to clean production equipment in a manner that precludes contamination of current and future batches. This is especially critical where contamination may present direct safety concerns, as with a potent drug, such as a steroid (e.g., cortisone, and estrogen), antibiotic, or a sulfa drug where there are hypersensitivity concerns.

현 배치와 미래 배치의 오염을 방지하는 방식으로 생산 설비를 세척하는 SOP를 만들고 준수하는 것이 CGMP 기준이다. 스테로이드(예, 코르티손, 에스트로겐), 항생제, 과민 반응 문제가 있는 설파계 의약품 등 강력한 의약품인 경우에 오염은 직접적인 안전성 문제로 이어질 수 있으므로 특히 중요하다.

The insolubility of some excipients and active substances used in the manufacture of topicals makes some equipment, such as mixing vessels, pipes and plastic hoses, difficult to clean. Often, piping and transfer lines are inaccessible to direct physical cleaning. Some firms address this problem by dedicating lines and hoses to specific products or product classes.

국소 제품 제조에 사용되는 일부 첨가제와 활성 성분의 불용성 때문에 혼합 용기, 파이프, 플라스틱 호스 등 일부 설비는 세척이 어렵다. 파이프와 이송 라인은 물리적인 직접 세척이 거의 불가능하다. 이 문제 때문에 일부 업체는 제품이나 제품 클래스별로 전용 라인과 호스를 사용한다.

It is therefore important that the following considerations be adequately addressed in a firm's cleaning validation protocol and in the procedures that are established for production

batches.

그러므로 세척 밸리데이션 프로토콜과 제품 생산 절차 문서를 만들 때는 다음 사항을 적절하게 고려해야 한다.

구체적인 세척 절차(Detailed Cleaning Procedures)

Cleaning procedures should be detailed and provide specific understandable instructions. The procedure should identify equipment, cleaning method(s), solvents/detergents approved for use, inspection/release mechanisms, and documentation. For some of the more complex systems, such as clean-in-place (CIP) systems, it is usually necessary to provide a level of detail that includes drawings, and provision to label valves. The time that may elapse from completion of a manufacturing operation to initiation of equipment cleaning should also be stated where excessive delay may affect the adequacy of the established cleaning procedure. For example, residual product may dry and become more difficult to clean.

구체적이고 특이적이며 이해할 수 있는 방식으로 세척 절차 문서를 작성해야 한다. 설비, 세척 방법, 사용 승인된 용매/세제, 검사/승인 방법, 문서화 등을 명확하게 기술해야 한다. CIP 시스템 같은 복잡한 시스템인 경우에는 도면과 밸브 표시 방법 등을 포함하여 매우 구체적인 사항이 필요하다. 지나치게 오래 방치하면 확립된 세척 절차의 적절성이 영향을 받을 수 있는 경우, 제조 작업 종료 이후 설비 세척 시작까지 기간도 명기한다. 예를 들어 제품 잔류물이 말라 붙어 세척이 더 어려워질 수 있다.

오염 물질 검사를 위한 검체 채취 계획(Sampling Plan For Contaminants)

As part of the validation of the cleaning method, the cleaned surface is sampled for the presence of residues. Sampling should be by an appropriate method, selected based on factors such as equipment and solubility of residues. For example, representative swabbing of surfaces is often used, especially in hard to clean areas and/or where the residue is relatively insoluble. Analysis of rinse solutions for residues has also been shown to be of value where the residue is soluble and/or difficult to access for direct swabbing. Both methods are useful when there is a direct measurement of the residual substance. However, it is unacceptable to test rinse solutions (such as purified water) for conformance to the purity specifications for those solutions, instead of testing directly for the presence of possible residues.

세척 방법 밸리데이션을 할 때는 세척한 표면에서 검체를 취하여 잔류물 시험을 실시한다. 잔류물의 용해도와 설비 같은 요소를 고려하여 적절한 방법을 선정해 검체를 채취해야

한다. 예를 들어 특히 세척하기 어려운 지역이나 잔류물의 용해도가 상대적으로 좋지 않은 경우에는 대표적인 표면을 스왑하여 검체를 채취한다. 잔류물의 용해성이 좋거나 직접 스왑하기 어려운 경우에는 린스액을 분석하여 잔류물 검사를 하는 방법도 있다. 잔류 성분을 직접 측정할 수 있는 경우에는 두 가지 방법 모두 유용하다. 그러나 잔류물의 존재를 직접 시험하지 않고, 린스액(정제수 등)을 시험하여 이 용액의 순도 기준에 부합하는지 확인하는 방법은 인정되지 않는다.

설비 잔류물 기준(Equipment Residue Limits)

Because of improved technology, analytical methods are becoming much more sensitive and capable of determining very low levels of residues. Thus, it is important that a firm establish appropriate limits on levels of post-equipment cleaning residues. Such limits must be safe, practical, achievable, verifiable and must ensure that residues remaining in the equipment will not cause the quality of subsequent batches to be altered beyond established product specifications. During inspections, the rationale for residue limits should be reviewed.

기술의 진보로 인해 분석 방법의 민감성이 더 좋아지고 있으며 매우 낮은 수준의 잔류물도 분석할 수 있게 되었다. 그러므로 설비 세척 이후의 잔류물 수준에 대하여 적절한 기준을 설정하는 것이 중요하다. 기준은 안전하고 실제적이며 달성 가능하고 확인 가능해야 한다. 또한 설비에 잔류한 물질 때문에 다음 제조 배치의 품질이 설정된 제품 규격을 벗어나지 않아야 한다. 잔류물 기준 설정의 근거를 검토한다.

Because surface residues will not be uniform, it should be recognized that a detected residue level may not represent the maximum amount that may be present. This is particularly true when surface sampling by swabs is performed on equipment.

표면 잔류물이 균일하게 분포하지 않으므로 검출된 잔류물 수준이 존재할 수 있는 잔류물의 최대량에 해당되지 않을 수 있음을 인식해야 한다. 스왑 방식으로 설비 표면에서 검체를 채취하는 경우에는 특히 그렇다.

VI. 미생물학적 관리(비무균 국소 제품)(MICROBIOLOGICAL CONTROLS (NON-STERILE TOPICALS))

The extent of microbiological controls needed for a given topical product will depend upon the nature of the product, the use of the product, and the potential hazard to users posed by microbial contamination. This concept is reflected in the Current Good Manufacturing (CGMP) regulations at 21 Code of Federal Regulations (CFR) 211.113(a) (Control of

microbiological contamination), and in the U.S. Pharmacopeia (USP). It is therefore vital that manufacturers assess the health hazard of all organisms isolated from the product.

특정 국소 제품에 필요한 미생물학적 관리 수준은 제품 특성, 제품 용도, 미생물 오염이 사용자에게 미칠 위험성에 따라 달라진다. 이 개념은 21 CFR 211.113(a)(미생물 오염 관리)의 CGMP 기준과 USP에 반영되어 있다. 그러므로 제조업체는 제품에서 분리한 모든 미생물에 대하여 건강 위해 요소 평가를 해야 한다.

정제수 제조를 위한 탈이온수 시스템(Deionized Water Systems For Purified Water)

Inspectional coverage should extend to microbiological control of deionized water systems used to produce purified water. Deionizers are usually excellent breeding areas for microorganisms. The microbial population tends to increase as the length of time between deionizer service periods increases. Other factors which influence microbial growth include flow rates, temperature, surface area of resin beds and, of course, the microbial quality of the feed water. These factors should be considered in assessing the suitability of deionizing systems where microbial integrity of the product incorporating the purified water is significant. From this assessment, a firm should be able to design a suitable routine water monitoring program and a program of other controls as necessary.

정제수 생산용 탈이온수 시스템의 미생물 관리도 실사 대상이다. DI 설비는 일반적으로 미생물이 자라기에 좋은 조건을 제공한다. DI 설비의 서비스 간격이 길수록 미생물 집단이 증가한다. 미생물 성장에 영향을 주는 요소로는 유량, 온도, 수지 베드 표면적, 그리고 공급수의 미생물 품질 등이 있다. 정제수로 만든 제품의 미생물학적 특성이 중요한 경우에는 이들 요소를 고려하여 DI 시스템의 적합성을 평가한다. 이러한 평가를 통해 업체는 적합한 용수 모니터링 프로그램과 필요에 따라 기타 관리 프로그램을 설계할 수 있어야 한다.

It would be inappropriate for a firm to assess and monitor the suitability of a deionizer by relying solely upon representations of the deionizer manufacturer. Specifically, product quality could be compromised if a firm had a deionizer serviced at intervals based not on validation studies, but rather on the "recharge" indicator built into the unit. Unfortunately, such indicators are not triggered by microbial population, but rather they are typically triggered by measures of electrical conductivity or resistance. If a unit is infrequently used, sufficient time could elapse between recharging/sanitizing to allow the microbial population to increase significantly.

업체가 DI 설비 제조업체의 주장에만 근거하여 DI 설비의 적합성을 평가하고 모니터링하는

것은 적절하지 않다. 예를 들어 실제 밸리데이션 결과가 아니라 장치에 설치된 "재충전" 인디케이터에 표시되는 정보에 근거하여 DI 설비의 서비스 활동을 한다면 제품 품질이 훼손될 수 있다. 이러한 인디케이터는 미생물 군집때문에 표시되는 것이 아니라, 전기 전도도나 저항값의 지표라 할 수 있다. 장치를 가끔 사용한다면, 재충전과 위생 처리 사이 기간은 미생물 집단의 수가 뚜렷하게 증가하는데 충분할 것이다.

Pre-use validation of deionizing systems used to produce purified water should include consideration of such factors as microbial quality of feed water (and residual chlorine levels of feed water where applicable), surface area of ion-exchange resin beds, temperature range of water during processing, operational range of flow rates, recirculation systems to minimize intermittent use and low flow, frequency of use, quality of regenerant chemicals, and frequency and method of sanitization.

정제수 생산용 DI 시스템을 가동하기 전에 밸리데이션을 할 때는, 공급수의 미생물 품질(그리고 해당되는 경우에는 공급수의 잔류 염소 함량), 이온 교환 수지 베드의 표면적, 용수 처리 중 온도 범위, 유량 범위, 단속적인 사용과 저속을 최소화하기 위한 재순환 시스템, 사용 빈도, 재생 화학 물질의 품질, 위생 처리 주기와 방법 등을 고려해야 한다.

A monitoring program used to control deionizing systems should include established water quality and conductivity monitoring intervals, measurement of conditions and quality at significant stages through the deionizer (influent, post cation, post anion, post mixed-bed, etc.), microbial conditions of the bed, and specific methods of microbial testing. Frequency of monitoring should be based upon the firm's experience with the systems.

DI 시스템 관리를 위한 모니터링 프로그램에는 용수 품질과 전도도 모니터링 주기, DI 설비의 중요 단계별 상태와 품질 측정(유입수, 양이온 이후, 음이온 이후, 혼성 베드 이후 등), 베드의 미생물 상태, 미생물 시험 방법이 포함되어야 한다. 모니터링 주기는 시스템 운영 경험을 고려하여 정한다.

Other methods of controlling deionizing systems include establishment of water quality specifications and corresponding action levels, remedial action when microbial levels are exceeded, documentation of regeneration and a description of sanitization/ sterilization procedures for piping, filters, etc..

기타 DI 시스템 관리 방법으로는 용수 품질 규격과 조치 기준 설정, 미생물 수준이 기준 이상인 경우에 취할 조치 사항, 재생 방법, 파이프/필터 등의 위생 처리/멸균 절차 등이 있다.

미생물 규격 및 시험 방법(Microbiological Specifications and Test Methods)

During inspections it is important to audit the microbiological specifications and microbial test methods used for each topical product to assure that they are consistent with any described in the relevant application, or U.S.P.. It is often helpful for the inspection to include an FDA microbiologist.

각 국소 제품의 미생물 규격과 시험 방법을 검토하여 USP 또는 신청 문서에 기술된 것과 일치하는지 확인한다. FDA 미생물 전문가를 실사팀에 포함시키는 방법도 도움이 된다.

Generally, product specifications should cover the total number of organisms permitted, as well as specific organisms that must not be present. These specifications must be based on use of specified sampling and analytical procedures. Where appropriate, the specifications should describe action levels where additional sampling and/or speciation of organisms is necessary.

일반적으로 미생물 총 허용 개수와 존재해서는 안 되는 특정 미생물이 제품 규격에 있어야 한다. 이 규격은 지정 검체 채취 방법과 분석 방법에 근거해야 한다. 적절한 경우에는 조치 기준도 규격에 기술하며, 이 조치 기준을 벗어나는 경우에는 추가 검체 채취 및/또는 미생물 동정이 필요하다.

Manufacturers must demonstrate that the test methods and specifications are appropriate for their intended purpose. Where possible, firms should utilize methods that isolate and identify organisms that may present a hazard to the user under the intended use. It should be noted that the USP does not state methods that are specific for water insoluble topical products.

제조업체는 시험 방법과 규격이 예정 목적에 적절함을 증명해야 한다. 가능하면 예정 사용 상황에서 사용자에게 위해가 될 수 있는 미생물을 분리하고 동정하는 방법을 구비해야 한다. 물에 용해되지 않는 국소 제품에 특이적인 방법이 USP에 명시되어 있지 않다.

One test deficiency to be aware of during inspections is inadequate dispersment of a cream or ointment on microbial test plates. Firms may claim to follow USP procedures, yet in actual practice may not disperse product over the test plate, resulting in inhibited growth due to concentrated preservative in the non- dispersed inoculate. The spread technique is critical and the firm should have documentation that the personnel performing the technique have been adequately trained and are capable of performing the task. Validation of the spread plate technique is particularly important where the product has a potential

antimicrobial affect.

크림이나 연고를 미생물 시험 플레이트에 분산시키는 방법이 적절한지 주의 깊게 살펴볼 필요가 있다. USP 방법을 따른다고 주장할 수 있지만, 실제로 시험 플레이트에 제품을 고르게 분산시키지 않아 검체가 한 곳에 뭉치고 그에 따라 보존제 농도가 높아 미생물 증식이 저해되기도 한다. 도말 기법이 매우 중요하므로, 업체는 시험자를 적절하게 교육훈련시켰고 업무를 제대로 수행할 수 있음을 증명하는 문서를 구비해야 한다. 제품에 향미생물 성분이 함유되어 있다면 도말 기법의 밸리데이션이 특히 중요하다.

In assessing the significance of microbial contamination of a topical product, both the identification of the isolated organisms and the number of organisms found are significant. For example, the presence of a high number of organisms may indicate that the manufacturing process, component quality, and/or container integrity may be deficient. Although high numbers of non-pathogenic organisms may not pose a health hazard, they may affect product efficacy and/or physical/chemical stability. Inconsistent batch to batch microbial levels may indicate some process or control failure in the batch. The batch release evaluation should extend to both organism identification and numbers and, if limits are exceeded, there should be an investigation into the cause.

국소 제품의 미생물 오염에 따른 문제를 평가할 때, 분리 미생물의 동정과 미생물의 개수 모두 중요하다. 예를 들어 미생물이 다량 존재하면 제조 공정, 원료 품질, 및/또는 용기 완전성에 결함이 있다는 의미일 수 있다. 비병원성 미생물이 다량 존재해도 건강에 위해가 되지 않을 수 있지만, 제품 유효성 및/또는 물리적/화학적 안정성에 영향을 줄 수 있다. 배치간 미생물 수준이 일관되지 못하면 공정이나 관리에 문제가 있음을 의미할 수 있다. 배치 출하 승인을 위한 평가 시에 미생물 동정과 개수까지 검토해야 하며, 기준을 초과한 경우에는 원인 조사를 해야 한다.

보존제 활성(Preservative Activity)

Manufacturing controls necessary to maintain the anti-microbiological effectiveness of preservatives should be evaluated by the firm. For example, For those products that separate on standing, the firm should have data that show the continued effectiveness of the preservative throughout the product's shelf-life.

보존제의 향미생물 효과를 유지하는데 필요한 제조 관리 방법을 업체가 평가해야 한다. 예를 들어 세워 놓았을 때 분리되는 제품인 경우, 유효 기간 동안 보존제의 효과가 지속됨을 보여 주는 데이터를 구비해야 한다.

For preservative-containing products, finished product testing must ensure that the specified level of preservative is present prior to release. In addition, preservative effectiveness must be monitored as part of the final on-going stability program. This can be accomplished through analysis for the level of preservative previously shown to be effective and/or through appropriate microbiological challenge at testing intervals.

보존제 함유 제품인 경우에 완제품 시험에서 지정 수준의 보존제가 존재하는지 확인한 다음에 출하한다. 이외에도 시판후 안정성 프로그램의 일환으로 보존제 효능을 모니터링해야 한다. 이를 위하여 과거에 효과가 증명되었던 보존제 농도 시험 및/또는 적절한 미생물 챌린지 시험을 시험 주기별로 실시할 수 있다.

For concepts relating to sterility assurance and bioburden controls on the manufacture of sterile topicals see the Guideline On Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing.

무균 국소 제품 제조 시의 무균성 보증과 바이오버든 관리와 관련해서는, "무균 공정으로 생산되는 무균 의약품에 관한 가이드라인"을 참조한다.

VII. 변경 관리(CHANGE CONTROL)

As with other dosage forms, it is important for the firm to carefully control how changes are made in the production of topical products. Firms should be able to support changes which represent departures from approved and validated manufacturing processes.

다른 제형과 마찬가지로, 국소 제품 생산 관련 변경을 적절하게 관리하는 것이 중요하다. 업체는 밸리데이션을 거쳐 승인된 제조 공정을 변경하는 경우에 근거를 제시할 수 있어야 한다.

Firms should have written change control procedures that have been reviewed and approved by the quality control unit. The procedures should provide for full description of the proposed change, the purpose of the change, and controls to assure that the change will not adversely alter product safety and efficacy. Factors to consider include potency and/or bioactivity, uniformity, particle size (if the active ingredient is suspended), viscosity, chemical and physical stability, and microbiological quality.

품질 관리 조직이 검토하여 승인한 변경 관리 절차 문서가 있어야 한다. 변경에 의해 제품 안전성과 유효성이 부정적인 영향을 받지 않도록 하기 위해, 변경안, 변경 목적, 관리 대책을 자세히 기술해야 한다. 역가 및/또는 생물 활성, 균일성, 입자 크기(활성 성분이 현탁되는 경우), 점도, 화학적/물리적 안정성, 미생물 품질 등을 고려해야 한다.

Of particular concern are the effects that formulation and process changes may have on the therapeutic activity and uniformity of the product. For example, changes in vehicle can affect absorption, and processing changes can alter the solubility and microbiological quality of the product.

제제와 공정 변경이 제품 균일성과 치료 활성에 미칠 수 있는 영향이 특히 중요하다. 예를 들어 용매 변경은 흡수에 영향을 주고, 공정 변경 때문에 제품의 용해성과 미생물학적 품질이 변할 수 있다.

VIII. 경피 국소 제품(TRANSDERMAL TOPICAL PRODUCTS)

Inspections of topical transdermal products (patches) have identified many problems in scale-up and validation. Problems analogous to production of topical creams or ointments include uniformity of the drug substance and particle size in the bulk gel or ointment. Uniformity and particle size are particularly significant where the drug substance is suspended or partially suspended in the vehicle. Viscosity also needs control because it can affect the absorption of the drug; the dissolution test is important in this regard.

경피 국소 제품(패치) 실사에서 스케일업 및 밸리데이션과 관련하여 많은 문제가 발견되었다. 국소 크림제나 연고제와 마찬가지로 원료의약품의 균일성과 벌크 젤이나 연고의 입자 크기 문제가 확인되었다. 균일성과 입자 크기는 원료의약품을 용매에 현탁하거나 부분적으로 현탁하는 경우에 특히 문제가 된다. 점도 또한 약물 흡수에 영향을 줄 수 있기 때문에 관리가 필요하며, 이러한 점에서 용출 시험이 중요하다.

Other areas that need special inspectional attention are assembly and packaging of the patch, including adhesion, package integrity (regarding pinholes) and controls to assure that a dose is present in each unit.

실사 시에 특히 주목할 필요가 있는 부분은 점착, 포장 완전성(바늘 구멍 등), 각 제품의 적정 용량 확보를 위한 관리를 포함해 패치의 조합과 포장이다.

Because of the many quality parameters that must be considered in the manufacture and control of a transdermal dosage form, scale-up may be considerably more difficult than for many other dosage forms. Therefore, special attention should be given to evaluating the adequacy of the process validation efforts. As with other dosage forms, process validation must be based on multiple lots, typically at least three consecutive successful batches. Inspection of summary data should be augmented by comparison to selected data contained in supporting batch records, particularly where the data appear unusually uniform

or disparate. Given the complexities associated with this dosage form, you may encounter tolerances and/or variances broader than for other dosage forms. In addition, batches may not be entirely problem-free. Nevertheless, the firm should have adequate rationale for the tolerances and production experiences, based on appropriate developmental efforts and investigation of problems.

경피 제제의 제조와 품질 관리에서 고려해야 할 품질 파라미터가 많기 때문에, 다른 제형보다 스케일업이 더 어려울 수 있다. 그러므로 공정 밸리데이션의 적절성 평가 시에 특히 주의해야 한다. 다른 제형과 마찬가지로 공정 밸리데이션은 여러 로트(일반적으로 적어도 3개 연속 배치)를 대상으로 실시하여 모두 적합해야 한다. 특히 데이터가 비정상적으로 일정하거나 전혀 다르게 보이는 경우에는 밸리데이션 데이터를 관련 배치 기록서의 데이터와 비교한다. 이 제형의 복잡성 때문에 다른 제형보다 허용 오차나 편차가 훨씬 넓을 수 있다. 또한 아무 문제 없는 배치가 없을 수도 있다. 그럼에도 불구하고 업체는 적절한 개발 활동과 문제의 조사 결과, 생산 경험을 바탕으로 허용 오차에 대한 근거를 적절하게 확보해야 한다.

IX. 기타 참고 문헌(OTHER REFERENCES)

Other relevant inspection guides that should be used in conjunction with this guide include: 이 가이드와 함께 다음 실사 가이드를 참고한다.

- Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes.
세척 공정 밸리데이션 실사 가이드
- Guide to Inspections of High Purity Water Systems
고순도 용수 시스템 실사 가이드