

내용 고형제 실사 가이드: 승인 전/후 개발 및
밸리데이션 관련 주요 사항
(Guide To Inspections of Oral Solid Dosage Forms
Pre/Post Approval Issues for Development &
Validation)

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

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 제품 개발(PRODUCT DEVELOPMENT)
 - A. 제품 개발 보고서(PRODUCT DEVELOPMENT REPORTS)
 - B. 승인전 실사(PRE-APPROVAL INSPECTIONS)
- IV. 밸리데이션 프로토콜(VALIDATION PROTOCOLS)
- V. 증명 시험(공정의 밸리데이션(DEMONSTRATION RUNS (VALIDATION OF THE PROCESS))
 - A. 시험 배치 관계(TEST BATCH RELATIONSHIPS)
 - B. 승인후 예측적 밸리데이션 실사(Post-Approval Prospective Validation Inspections)

I. 서론(INTRODUCTION)

This inspection guide provides information regarding the inspection and evaluation of the manufacturing and control processes used to manufacture solid oral dosage form pharmaceutical products. This document provides guidance for the FDA investigator and promotes uniformity and consistency during the inspection and evaluation of the validation of the solid oral dosage form manufacturing and control processes. It covers three phases of the validation process; product development, design of the validation protocol, and demonstration runs (validation) of the equipment and process in the manufacture of full scale commercial production batches.

이 실사 가이드는 내용 고형제 의약품 제조 및 관리 절차의 실사와 평가에 관한 정보를 제공한다. FDA 조사관을 위한 가이드라인 문서이며, 내용 고형제 제조 및 관리 절차의 밸리데이션에 대한 실사와 평가의 통일성과 일관성을 확보하기 위한 것이다. 제품 개발, 밸리데이션 프로토콜 디자인, 실제 규모의 상업적 생산 배치 제조용 설비와 공정의 증명 시험(밸리데이션) 등 3개 밸리데이션 단계를 다룬다.

Although this document it is not all inclusive, it addresses many of the issues and examples of validation problems of oral solid dosage forms which investigators and analysts may encounter. The inspection team is expected to review other agency documents in preparation for these inspections.

이 문서가 모든 것을 모두 포괄하지는 않지만, 조사관과 분석자가 접할 수 있는 내용 고형제의 밸리데이션과 관련된 여러 가지 문제와 사례를 다룬다. 실사팀은 실사 준비 시에 다른 FDA 문서도 검토해야 할 것이다.

The Validation Guideline issued by the agency in 1987 defines process validation as establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

1987년에 FDA가 발행한 "밸리데이션 가이드라인"은 공정 밸리데이션을 "사전에 설정한 규격과 품질 특성에 부합하는 제품을 특정 공정이 일관되게 생산할 것임을 상당한 수준으로 보증하는 증거 문서를 확립하는 것"으로 정의한다.

The three components of this definition include documented evidence, consistency, and predetermined specifications. Documented evidence includes the experiments, data and

analytical results that support the master formula, the in-process and finished product specifications, and the filed manufacturing process.

이 용어 정의에서 중요한 3개 요소는 "증거 문서", "일관성", 그리고 "사전에 설정한 규격"이다. MF, 공정 물품과 최종 제품 규격, 신청 문서에 기술된 제조 공정의 근거가 되는 실험, 데이터, 분석 결과가 증거 문서에 해당된다.

With regard to consistency, several batches would have to be manufactured, using the full scale batch size, to demonstrate that a process meets the consistency test. At least three batches are needed to demonstrate consistency.

일관성과 관련해서는 실제 배치 규모로 여러 배치를 제조하여 공정 일관성을 평가하고 적합함을 증명한다. 일관성 증명을 위해서는 최소 3개 배치가 필요하다.

The development of a product and its manufacturing process and specifications, the design of the validation protocol, and the demonstration (validation) runs of the full scale manufacturing process requires scientific judgement based on good scientific data. We expect that in-process control and product specifications will be established during the product development process, with the test batch serving as the critical batch used for the establishment of specifications.

제품과 제조 공정 및 규격의 개발, 밸리데이션 프로토콜의 디자인, 그리고 실제 규모 제조 공정의 증명(밸리데이션) 시험을 위해서는 충분한 과학적 데이터에 근거한 과학적 판단이 필요하다. 제품 개발 과정에서 IPC 및 제품 규격을 확립하고, 이때 시험 배치를 규격 확립을 위한 핵심 배치로 활용한다.

Specifications, such as hardness and particle size, should be established prior to validation of the process; these specifications should be included in the validation protocol. The use of product development runs of the process to establish both specifications and demonstrate that the system is validated often causes problems. In these cases, more in-depth inspection and evaluation will be required; some of these process runs often produce failing product because the product specifications have not been fully established and tested.

경도와 입자 크기 같은 규격을 공정 밸리데이션 이전에 확립해야 한다. 이 규격을 밸리데이션 프로토콜에 포함시킨다. 규격을 확립하고 시스템이 밸리데이션되었음을 증명하기 위한 제품/공정 개발 시험 시에 문제가 발생할 수도 있다. 이러한 경우에는 보다 치밀한 실사와 평가가 필요하다. 제품 규격이 완전하게 확립/검정되지 않았다면, 이와 같은 공정 시험 시에 부적합 제품이 생산되기도 한다.

The inspection team should observe facilities, equipment and processes to put data review in proper context. It is also important that raw data, including validation and laboratory logbooks be audited or reviewed to verify accuracy and authenticity.

실사팀은 시설, 설비, 공정을 관찰하고 적절한 맥락에서 데이터를 검토한다. 또한 밸리데이션과 시험 로그북을 포함해 기초 데이터를 감사/검토하여 정확성과 신빙성을 확인하는 것이 중요하다.

II. 배경(BACKGROUND)

Two common complaints regarding validation issues frequently have been raised. The first concerns the misconception that the 1987 validation guide represents a new requirement. The second concerns the lack of specificity in the agency's guides. In 1978, the Current Good Manufacturing Practice Regulations were revised and provided for process validation. Therefore this guideline does not represent a new requirement. The regulation is nearly 15 years old.

밸리데이션과 관련해 종종 제기되는 두 가지 불만이 있다. 첫 번째는 1987년 밸리데이션 가이드 문서가 새로운 기준을 제시한다는 오해이다. 두 번째는 FDA 가이드가 구체적이지 않다는 것이다. 1978년에 개정된 CGMP 규정에 공정 밸리데이션 기준이 포함되어 있다. 그러므로 이 가이드라인은 새로운 기준을 제시하는 것이 아니다. 이 규정은 거의 15년이나 된 것이다.

Both the agency and the industry have recognized the need to establish general guidance for the validation of manufacturing processes, and the agency published a draft guideline in March, 1983. However this draft guideline was a very general document addressing general principles and was applicable to sterile and non-sterile drugs and devices. In March, 1984, it was reissued as a draft guideline, and was finalized in May, 1987.

FDA와 제약업계 모두 제조 공정 밸리데이션에 대한 기본 가이드라인을 확립할 필요가 있음을 인정했고, 그에 따라 FDA가 1983년 3월에 가이드라인 초안을 발표했다. 그러나 이 가이드라인 초안은 기본 원칙만 기술한 매우 일반적인 수준의 문서였으며, 무균 및 비무균 의약품과 의료기기를 대상으로 했다. 1984년 3월에 가이드라인 초안을 다시 발행했고 1987년 5월에 마무리되었다.

The 1987 validation guideline merely points out the need to adequately develop and control

manufacturing processes. It discusses microbiological issues and provides few specific and practical applications for the validation of manufacturing processes for a marketed solid oral dosage form.

1987년 밸리데이션 가이드라인은 제조 공정을 적절하게 개발하고 관리할 필요가 있음을 강조했다. 미생물 관련 부분을 주로 다루며, 내용 고형제의 제조 공정 밸리데이션에 관한 구체적이고 실제적인 것은 거의 없다.

The issue of retrospective validation, and its application to marketed products, is frequently encountered. This concept of using historical data (test results), along with process control and process specificity was of value until more scientific methods for demonstrating process validation evolved. It should be pointed out that retrospective validation is not merely the review of test results. It also requires that the manufacturing process be specific and the same each time a batch is manufactured. Thus, specific raw material specifications (including particle size when necessary), in-process specifications (tablet hardness, etc.), and specific manufacturing directions are required. Obviously, any failing batches attributed to the process would necessitate the conclusion that the process is not validated and is inadequate.

회고적 밸리데이션과 이미 시판되고 있는 제품에 회고적 밸리데이션을 적용하는 부분도 문제이다. 공정 밸리데이션을 위한 보다 과학적인 방법이 개발되기 전까지는, 공정 관리 및 공정 특이성과 함께 과거 데이터(시험 결과)를 활용한다는 이 개념은 의미가 있었다. 회고적 밸리데이션은 단순히 시험 결과를 검토하는 것이 아니라는 점을 인식할 필요가 있다. 또한 제조 공정은 구체적이어야 하며 배치를 제조할 때마다 동일해야 한다. 그러므로 특정 원료 규격(필요한 경우 입자 크기 포함), 공정 관리 규격(정제 경도 등), 구체적인 제조 지시 사항이 필요하다. 공정 때문에 부적합 배치가 발생하면, 그 공정이 밸리데이션되지 않았으며 적절하지 않다고 결론을 내릴 수 밖에 없다.

Prospective process validation is required, particularly for those products introduced in the last 7 to 8 years, or those for which manufacturing changes have been made. However, in some cases where older products have been on the market without sufficient pre-market process validation, it may be possible to validate, in some measure, the adequacy of the process by examination of accumulated test data on the product and records of the manufacturing procedures used.

특히 지난 7~8년 사이에 출시된 제품 또는 제조 공정이 변경된 제품인 경우에는 예측적 공정 밸리데이션을 해야 한다. 그러나 기존 제품이 충분한 시판전 공정 밸리데이션 없이

시판된 경우에도, 축적된 제품 시험 데이터와 제조 기록을 검토하여 공정의 적절성을 밸리데이션하는 것도 가능할 수 있다.

III. 제품 개발(PRODUCT DEVELOPMENT)

A. 제품 개발 보고서(PRODUCT DEVELOPMENT REPORTS)

There is no statute or regulation that specifically requires a product development report, although companies are required to produce scientific data which justifies the formulation and the manufacturing and control processes. Most companies have used product development reports, technology transfer reports, and others to summarize the scientific data that justifies the product and process. The product development report should satisfy the needs of the company. Therefore, there is no specific format for the contents of the report.

조제 및 제조와 관리 공정의 타당성을 증명하는 과학적 데이터를 갖추어야 하지만, 구체적으로 제품 개발 보고서를 요구하는 법률이나 규정은 없다. 대다수 회사는 제품 개발 보고서, 기술 이전 보고서, 제품과 공정의 타당성을 증명하는 과학적 데이터를 요약한 기타 문서를 갖추고 있다. 제품 개발 보고서는 회사의 요구 사항을 충족해야 한다. 그러므로 제품 개발 보고서의 내용과 형식에 대한 구체적인 기준은 없다.

It is suggested that the company develop a product development SOP which describes the development process, the documentation requirements, and the individuals responsible for approving the filed process. This SOP can be brief and again there is no legal requirement that companies produce such an SOP.

개발 절차, 문서 기준 및 신청 대상 공정의 승인자를 기술한 제품 개발 SOP를 구비할 것을 권장한다. 이와 같은 SOP를 간단하게 작성할 수 있다. 다시 말하지만, 그러한 SOP를 구비해야 한다는 법적 기준은 없다.

Investigators must not list the absence and or the poor quality of a product development report on the FDA 483. The investigators should list or include the inadequacy of data to support the filed process and specific Master Formula filed. It is not a GMP deficiency nor is it a filing requirement to have a formal Development Report. Investigators should review product development reports since they will reduce the time required to inspect the process.

제품 개발 보고서가 없거나 부실하게 작성되었다고 해서 FDA-483에 기재해서는 안 된다. 다만 신청 대상 공정과 특정 MF의 근거 데이터가 부적절한 경우에는 FDA-483에 포함시킨다. 공식 개발 보고서를 갖추지 못한 것이 GMP 위반에 해당되지 않고, 공식 개발 보고서가 제품 신청 기준도 아니다. 공정 실사 시간을 단축하는데 도움이 되므로, 실사 시에 제품 개발 보고서를 검토한다.

The development data found in these reports should include the following:

제품 개발 보고서에 포함되는 개발 데이터는 다음과 같다.

1. 원료의약품 특성 평가(Drug Substance Characterization)

Characterization of the chemical and physical properties of the drug substance is one of the most important steps in the development of a solid dosage form. Chemical properties especially the identification of impurities are very important. In addition, the physical properties of the BPC such as solubility, polymorphism, hygroscopicity, particle size, density, etc. must be addressed.

원료의약품의 화학적/물리적 특성 평가는 고형제 개발에서 가장 중요한 단계 가운데 하나이다. 화학적 특성, 특히 불순물의 확인이 매우 중요하다. 이외에도 용해도, 다형성, 흡습성, 입자 크기, 밀도 등 BPC의 물리적 특성도 평가해야 한다.

The literature, and actual experience demonstrates, that the physical quality, e.g., particle size of raw materials, can sometimes produce a significant impact on the availability and clinical effect of a dosage form drug. Therefore, it is appropriate that the physical characteristics of a drug substance be characterized, that the impact of the physical characteristics be determined and that a specification for the bulk drug product be established if necessary.

참고 문헌이나 실제 경험에 의하면, 물리적 품질(예, 원료의 입자 크기)이 최종 제품의 임상적 영향과 이용률에 중대한 영향을 미친다. 그러므로 원료의약품의 물리적 특성을 분석하고 물리적 특성의 영향을 파악하며, 필요한 경우에는 벌크 제품 규격을 확립해야 한다.

Development data will vary between new drugs and generics. Characterization and establishment of specifications for the drug substance is one example. In most cases the manufacturing process for a new drug substance (new chemical entity) is developed and

scaled-up before the dosage form. In early development stages very little information is available regarding polymorphic forms, solubility, etc. Consequently, changes to the manufacturing process for the drug substance may change the purity profile or physical characteristics and thus cause problems with the finished dosage form. Although these types of problems are expected, the firm must investigate and document batch failures for the BPC and dosage form product.

신약과 제네릭 의약품의 개발 데이터는 다르다. 원료의약품의 특성 평가와 규격 설정이 한 가지 예이다. 대개는 제제화 작업 이전에 새로운 원료의약품(새로운 화학 물질) 제조 공정의 개발 및 스케일업이 추진된다. 개발 초기 단계에서는 다형 형태, 용해도 등과 관련된 정보가 거의 없다. 원료의약품 제조 공정이 변경되면, 순도 프로파일이나 물리적 특성이 바뀔 수 있으며, 그에 따라 최종 제제에도 문제가 발생한다. 이러한 종류의 문제가 예상되며, 업체는 BPC와 최종 제제 배치의 문제를 조사하고 문서화해야 한다.

On the other hand the generic manufacturer usually purchases the drug substance from a BPC manufacturer who may not be willing to supply information regarding the synthesis or analysis of the drug substance. Therefore, the finished dosage form manufacturer must perform the appropriate test to characterize the drug substance chemically and physically and establish appropriate specifications. This may require developing analytical methods to identify impurities. In some cases this information can be obtained from literature searches. 한편 제네릭 의약품 제조업체는 일반적으로 BPC 제조업체로부터 원료의약품을 구매하는데, BPC 제조업체는 원료의약품의 합성이나 분석 관련 정보를 제공하지 않으려 할 수 있다. 그러므로 완제의약품 제조업체는 원료의약품의 화학적/물리적 특성 평가를 위해 적절한 시험을 실시하고 규격을 적절하게 설정해야 한다. 불순물 확인을 위한 분석 방법을 개발해야 할 수 있다. 이러한 정보를 참고 문헌 검색을 통해 확보할 수도 있다.

In either case it is important that the firm compare the drug substance used to manufacturer the bio-batch or clinical batch(es) and the drug substance used for the commercial batches. Therefore, review the specifications, analytical methods, and test results for the lots of the drug substance used to manufacture these batches. Remember that the safety of the drug may be based upon the type and level of impurities and different physical characteristics may affect dissolution or content uniformity.

이 두 경우 가운데 어디에 해당되건, 제조업체는 바이오 배치 또는 임상 배치 제조용 원료의약품과 상업적 배치 제조용 원료의약품을 비교하는 것이 중요하다. 그러므로 이들 배치 제조에 사용된 원료의약품 로트의 규격, 분석 방법, 시험 결과를 검토한다. 불순물

종류와 수준이 의약품의 안전성에 영향을 줄 수 있다. 또한 다양한 물리적 특성이 용출이나 함량 균일성에 영향을 줄 수 있다.

Inspectional coverage should be given to the physical characteristics of raw materials, especially bulk drug substances, since they frequently affect the performance of the dosage form in which they are incorporated. This is particularly important for those drug substances that are poorly soluble in water.

실사 시에 원료, 특히 벌크 원료의약품의 물리적 특성을 검토해야 하는데, 벌크 원료의약품을 투입하여 제조한 완제의약품의 성능에 영향을 주기 때문이다. 물에 잘 용해되지 않는 원료의약품인 경우에 특히 중요하다.

For those products on which biostudies were conducted, the physical characteristics of the drug substance used for the study should serve as the basis for the physical specifications. 바이오 시험 대상 제품인 경우, 이 시험에 사용된 원료의약품의 물리적 특성이 물리적 규격의 토대 역할을 한다.

It is widely recognized that when discussing in-vivo release rates and drug absorption rates, fast, immediate release is not always best. For some "immediate" release drug products, such as carbamazepine tablets, a slower release is desired. Therefore, it is frequently desirable to have minimum and maximum particle size specifications to control the release rate. For example, micronizing or milling a drug substance and providing greater surface area of the substance may also result in faster dissolution and possibly faster absorption and higher blood levels. Such changes to "improve" the dissolution may not always be desired.

체내 방출 속도와 약물 흡수율 측면에서 신속하고 즉각적인 방출이 항상 좋은 것은 아니다. 카바마제핀 정제 같은 일부 "즉시" 방출형 의약품인 경우에 보다 느린 방출이 바람직하다. 그러므로 방출 속도를 조절하기 위해 최소/최대 입자 크기 규격을 설정할 필요가 있다. 일례로 원료의약품을 미분화하거나 밀링하여 표면적을 더 크게 만들면, 용출 속도가 빨라지며 흡수율도 빠르고 혈중 농도가 높아진다. 용출 "개선"을 위한 그러한 변경이 항상 바람직한 것은 아닐 수 있다.

In addition to release or dissolution, variation in particle size, particle shape, and/or bulk density can also have an effect on the uniformity of dosage forms, particularly those manufactured by direct compression or direct encapsulation.

방출 또는 용출 이외에도 입자 크기, 입자 형태 및/또는 벌크 밀도의 편차도 제제 균일성, 특히 직접 압축 또는 직접 캡슐화로 제조되는 제제의 균일성에 영향을 줄 수 있다.

Particulate solids, once mixed, have a tendency to segregate by virtue of differences in the shape, size and density (other variables are also important) of the particles of which they are composed. This process of separation occurs during mixing, as well as during subsequent handling of the completed mix. Generally, large differences in particle size, density or shape within the mixture result in instability in the mixture. The segregation process normally requires energy input and can be reduced following mixing by careful handling.

고체 입자는 일단 혼합된 다음에, 구성 입자의 형태, 크기, 밀도(기타 변수도 중요)의 차이 때문에 분리되는 경향이 있다. 이러한 분리가 혼합 도중 발생하거나 이후 혼합물을 취급하는 과정에서 발생한다. 일반적으로 혼합물내 입자 크기, 밀도 또는 형태에 큰 차이가 있으면, 혼합물이 불안정해진다. 이러한 분리 과정은 일반적으로 에너지 투입을 요구하며, 혼합 이후에 주의하여 취급함으로써 감소시킬 수 있다.

Some manufacturers have established wide ranges for specifications. Investigators should review these specifications from a GMP and validation perspective. Even though a wide range for a physical specification, such as particle size or surface area may be established in a filing, it is expected that such ranges be verified in the validation of the process. In a recent court decision the judge ruled that companies cannot hide behind the approval of processes listed in an application when these processes do not work. In other words the approval of the filing has no impact on processes that do not perform consistently.

일부 제조업체는 규격 범위를 넓게 설정한다. GMP와 밸리데이션 관점에서 규격을 검토한다. 입자 크기나 표면적 같은 물리적 규격의 범위를 신청 시에 넓게 정할 수도 있지만, 공정 밸리데이션 시에 이 범위를 확인해야 할 것이다. 최근 법원 판결에 의하면, 공정이 제대로 운영되지 못하는 경우에는 신청 문서에 기재된 공정이 승인 받았다는 사실만으로 제조업체의 책임이 없어지는 것은 아니다. 달리 말하면 신청 문서의 승인은 일관된 성능을 보이지 않는 공정에 아무런 영향을 주지 않는다.

For example, in a filed process it was determined that particle size would have no effect on drug absorption and dissolution and a wide range particle size specification was established. However, in the GMP review, it was found that variation in particle size had a major effect on content uniformity. Therefore, a tighter particle size specification had to be established.

예를 들어 입자 크기가 의약품 흡수와 용출에 아무런 영향을 주지 않아 입자 크기 기준을

넓게 설정한 공정을 신청한 적이 있다. 하지만 GMP 검토 시에 입자 크기 편차가 함량 균일성에 중대한 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 그러므로 입자 크기 기준을 더 엄격하게 설정해야 했다.

Control of the physical characteristics of the excipient is also important because variations in such characteristics may also affect the performance of the dosage form. Changes in particle size of some excipients, for example, may affect content uniformity. In other cases, a change in the supplier of an excipient or lubricant may affect dissolution or bioavailability. In fact, the release of the active ingredients in some products is "timed" by varying lubricant blending time and concentration. The literature contains many examples of lubricant processing causing major changes. Such changes in excipients illustrate the deficiencies with the utilization of retrospective validation because, for such validation to be satisfactory, control of all parameters and key steps in the process are necessary.

첨가제의 물리적 특성에 대한 관리도 중요한데, 물리적 특성의 편차가 최종 제제의 성능에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 일례로 일부 첨가제의 입자 크기 변화는 함량 균일성에 영향을 주기도 한다. 첨가제 또는 율활제 공급업체의 변경이 용출이나 생체이용률에 영향을 줄 수 있다. 실제로 율활제 혼합 시간과 농도를 조절하여 활성 성분 방출 시점을 조절하는 제품도 있다. 중요한 변화를 유발하는 율활 공정의 예가 많이 발표되어 있다. 첨가제의 그와 같은 변경은 회고적 밸리데이션 방식을 적용하는데 문제가 된다. 회고적 밸리데이션을 위해서는 모든 공정 파라미터와 주요 공정 단계의 관리가 필수적이기 때문이다.

The control of mixing times and physical characteristics of all ingredients is critical to successful validation of all formulations and processes. A major question that must be addressed is the need for testing physical characteristics (particle size) for each batch of excipient. For many single source excipients, particle size is a supplier specification and is usually tightly controlled. Having established a specification and not testing each lot of excipient upon receipt may be satisfactory in such cases. However, for some multi-source excipients and where the dosage formulator expects to shift sources of supply, there may be differences in physical characteristics (particle size) that may have an effect on dose uniformity and dissolution. Examine the practices with respect to the source of supply of the key excipients and determine if there is justification for the lack of testing lots of excipient for physical characteristics.

모든 성분의 물리적 특성과 혼합 시간 관리는 모든 제제와 공정의 성공적인 밸리데이션에 필수적이다. 첨가제 배치별 물리적 특성(입자 크기) 시험의 필요성은 반드시 다루어야 할

중요한 문제이다. 첨가제를 한 곳에서 공급받는 경우, 입자 크기 규격을 공급업체 기준에 따라 정하며 일반적으로 엄격하게 관리한다. 그러한 경우에는 규격은 설정해 놓지만 입고 때마다 첨가제 각 로트를 시험하지 않을 수도 있다. 그러나 공급업체가 여러이며 완제품 제조업체가 공급원을 바꿀 가능성이 있는 경우에는, 물리적 특성(입자 크기) 차이가 발생하고 그에 따라 용량 균일성과 용출이 영향을 받을 수 있다. 주요 첨가제 공급원과 관련된 부분을 점검하고 첨가제 로트에 대해 물리적 특성을 시험하고 있지 않은 경우에는 타당성을 확인한다.

2. 제조 절차(Manufacturing Procedures)

Procedures used to manufacture development batches must be specific and well documented. This is necessary for scale-up and subsequent comparison to the commercial process.

개발 배치의 제조 절차는 구체적이고 적절하게 문서화되어야 한다. 스케일업을 추진하고 이후 상업적 공정과 비교하는데 필수적이다.

This is another area where you will see differences between NDA/NADA and ANDA/ANADA products. In the case of the NDA/NADA you will see several clinical and/or test batches manufactured over a period of time and you would expect to see changes in the process as more is learned about the drug and the process. The level of documentation should increase as the process becomes more defined and the firm begins phase II and III studies.

NDA/NADA 제품과 ANDA/ANADA 제품 사이에 차이가 나는 또 다른 부분이 이것이다. NDA/NADA 제품인 경우, 일정한 시간에 걸쳐 여러 임상 배치 및/또는 시험 배치가 제조된다. 의약품과 공정에 대한 지식이 축적됨에 따라 공정 변경도 발생할 수 있다. 공정이 더 명확하게 규정되고 II상과 III상 임상 시험을 진행하면서 문서화 수준도 높아진다.

The generic product focus is on the biobatch. Again the process used to manufacture the biobatch must be well defined and well documented. Also the firm should have worked with the process by means of test batches so they can reproduce the biobatch. Therefore you would expect to see more than one batch made at this stage of the development process.

제네릭 제품인 경우에는 바이오 배치에 중점을 둔다. 바이오 배치 제조 공정을 적절하게 규정하고 문서화해야 한다. 또한 시험 배치로 공정 작업을 하여, 바이오 배치를 재현할 수 있어야 한다. 그러므로 이 개발 단계에서 하나 이상의 배치가 제조될 수 있다.

3. 공정 시험(In-process Testing)

Specific specifications required to control the manufacturing process must be established and justified. This will require granulation studies which would include blend uniformity, sieve analysis, and moisture. Read the section under, "Demonstration Runs of the Process (Validation of Process)" for more information.

제조 공정 관리에 필요한 구체적인 규격을 설정하고 타당성을 증명할 수 있어야 한다. 이를 위해서는 혼합 균일성, 체분석, 함습도를 포함한 과립화 시험이 필요하다. "공정의 증명 시험(공정의 밸리데이션)"을 참조한다.

4. 완제품 시험(Finished Product Testing)

Testing for the monograph standards such as content uniformity (when a specification applies), assay, hardness, friability, dissolution, and others are essential.

함량 균일성(해당되는 경우), 함량, 경도, 무름도, 용출 등 모노그래프 기준에 따른 시험이 필수적이다.

5. 용출 프로파일(Dissolution Profile)

The dissolution profiles for the biobatch or pivotal clinical batches should be evaluated in the product development report. There should be good correlation to the dissolution specifications and test results for the biobatch/clinical test batches and the full scale commercial process.

제품 개발 보고서에 기술된 바이오 배치 또는 중추 임상 배치의 용출 프로파일을 평가한다. 바이오 배치/임상 시험 배치와 실제 규모 상업적 공정 사이에 용출 규격과 시험 결과가 우수한 상관성을 보여야 한다.

6. 안정성(Stability)

The Center for Drugs conducts an evaluation of the stability data and approves the expiration date. The product development report should contain an evaluation of the stability data that has been obtained.

의약품 센터가 안정성 데이터를 평가하고 유효 기간을 승인한다. 안정성 데이터의 평가 결과를 제품 개발 보고서에 포함시켜야 한다.

During post-approval inspections stability data is reviewed by the field. Therefore, the investigator must audit underlying raw data and analytical worksheets to assure the accuracy and authenticity of stability data contained in summary reports.

승인후 실사 시에 안정성 데이터를 현장에서 검토한다. 기초 데이터와 분석 워크시트를 감사하여 요약 보고서에 포함된 안정성 데이터의 정확성과 신빙성을 확인해야 한다.

B. 승인전 실사(PRE-APPROVAL INSPECTIONS)

Validation of three full size commercial lots is not required for approval of the application, however the firm must have data that justifies the full scale commercial process filed in the NDA/ANDA or NADA/ANADA application. In other words, the firm should have sufficient research on the test batches to establish specifications for the manufacturing and control procedures listed in the application. These data and specifications form the basis for the validation protocol which may be developed following approval of the application. The final step in the process is the demonstration (validation) runs proving that the process will perform consistently. Firms should validate the process using the specifications listed in the filing.

신청 문서를 승인하는데 실제 생산 규모의 3개 상업적 로트에 대한 밸리데이션이 요구되지 않는다. 그러나 업체는 NDA/ANDA 또는 NADA/ANADA 신청 문서에 기술된 실제 규모의 상업적 공정이 타당함을 증명하는 데이터를 구비해야 한다. 달리 말하면 업체는 시험 배치에 대한 연구를 충분히 실시하여 신청 문서에 기재된 제조 및 관리 방법에 대한 규격을 설정해야 한다. 이 데이터와 규격이 신청 문서 승인 이후에 작성할 수도 있는 밸리데이션 프로토콜의 토대가 된다. 마지막 단계는 해당 공정의 일관성을 증명하는 증명(밸리데이션) 시험이다. 업체는 신청 문서에 기재된 규격을 토대로 공정을 밸리데이션해야 한다.

To evaluate the proposed manufacturing process the following areas must be covered during the pre-approval inspection:

승인전 실사 시에 다음 분야를 중심으로 예정 제조 공정을 평가한다.

1. MF(Master Formula)

This document must include specific manufacturing directions for the full scale commercial process including in-process and finished product specifications.

이 문서는 공정 규격과 최종 제품 규격을 포함하여 실제 상업적 규모의 생산을 위한 구체적인 제조 지시 사항을 포함해야 한다.

Compare the process filed in the application to the process used to manufacture the bio/clinical batch. In some cases the process may be different after scale-up. This is acceptable if the firm has data showing the product produced by this process will be equivalent. Data such as granulation studies, finished product test results, and dissolution profiles are used to document that the two processes are equivalent.

신청 문서에 기술된 공정과 바이오 배치/임상 배치 제조 공정을 비교한다. 스케일업 이후에 공정이 달라질 수도 있다. 이 공정으로 제조되는 제품이 동등함을 보여 주는 데이터를 갖고 있다면, 이러한 상황도 인정된다. 과립 시험, 최종 제품 시험 결과, 용출 프로파일 같은 데이터를 통해 두 공정이 동등함을 보여 줄 수 있다.

2. 신청 문서의 이력 항목(History Section of the Application)

This section of the application is used to identify the biobatch or batches used for pivotal clinical studies. It is also useful for review of the correspondence between the firm and CDER/CVM. One of the basic objectives of our review is to identify the biobatch. Also, any batches in which in-vivo studies were carried out, and particularly those which in-vivo studies showed inequivalency should be reviewed.

신청 문서 가운데 이 항목은 중추 임상 시험에 사용된 배치 또는 바이오 배치를 확인하기 위한 것이다. 또한 제조업체와 CDER/CVM 사이의 논의 사항을 검토하는데도 유용할 수 있다. FDA 검토의 기본 목적 가운데 하나는 바이오 배치를 확인하는 것이다. 또한 체내 시험 수행에 사용된 배치와 특히 체내 시험에서 동등성을 보여 주지 못한 배치를 검토해야 한다.

3. 개발 데이터(제품 개발 보고서)(Development Data (Product Development Report))

The firm cannot logically proceed to the validation step without some prior evaluation of the process. During the development phase the critical process parameters must be identified and specifications established. These predetermined specifications must be established during the development of the process, with the biobatch or pivotal clinical batch serving as the reference batch.

공정의 사전 평가 없이 밸리데이션을 진행하는 것은 논리적으로 타당하지 않다. 개발

단계에서 핵심 공정 파라미터를 파악하고 규격을 설정해야 한다. 공정 개발 과정에서 규격을 미리 설정하며, 이때 바이오 배치나 중추 임상 배치가 기준 배치 역할을 한다.

Development of a solid dosage form will vary from firm to firm and will be dependent upon the specific product and process. However, the formula ranges, physical and chemical specifications of the drug substance and excipients, in-process variables, interaction effects of the dosage form ingredients under normal and stress aging conditions, should be confirmed by limited challenge in pilot-scale and production-size batches.

고형 제제 개발 방법이 업체에 따라 다르고, 제품과 공정의 특성에 따라서도 다르다. 그러나 조성 범위, 원료의약품과 첨가제의 물리 화학적 규격, 공정 변수, 정상 조건과 스트레스 조건에서 최종 제제 성분의 상호 작용 영향을 파일럿 규모와 생산 규모 배치를 상대로 제한적인 챌린지를 실시해 확인해야 한다.

This development data serves as the foundation for the manufacturing procedures, specifications and validation of the commercial process. In some cases, manufacturers have attempted to establish specifications such as hardness and particle size during validation. However, as the validation definition states, specifications must be determined prior to validation of the process.

이러한 개발 데이터는 제조 절차, 규격, 상업적 공정 밸리데이션의 기초가 된다. 밸리데이션 시에 경도와 입자 크기 같은 규격을 설정하려는 업체도 있다. 그러나 밸리데이션의 정의에서 알 수 있듯이, 공정 밸리데이션에 앞서 규격을 설정해야 한다.

When a manufacturer files a manufacturing process in an application, we expect that the process will yield a product which is equivalent to the product on which the biostudy or pivotal clinical study was conducted. Therefore, it is important that the development and scale-up of the process be well documented so that a link between the bio/clinical batches and the commercial process can be established. The firm should have data such as granulation studies, finished product test results, and dissolution profiles which may be used to document that the two processes are equivalent.

신청 문서에 특정 제조 공정을 기술하여 제출한다면, 바이오 시험이나 중추 임상 시험에 사용된 제품과 동등한 제품을 생산하는 공정이어야 할 것이다. 그러므로 바이오/임상 배치와 상업적 공정을 연계시킬 수 있도록, 공정 개발과 스케일업 활동을 적절하게 문서화하는 것이 중요하다. 업체는 과립 시험, 최종 제품 시험 결과, 용출 프로파일 등 두 공정이 동등함을 입증하는데 활용할 수 있는 데이터를 구비해야 한다.

In most cases in vitro data alone will not be sufficient to document equivalency. Determine if an equivalency evaluation has been made. This bioequivalency evaluation must be made by qualified individuals, and the firm should have a signed statement documenting that the processes are equivalent. Therefore, in many cases you may see an in-vivo bioequivalency study performed. Obviously, the firm cannot provide this type of data if they have not manufactured pilot or test batches using the types of equipment and controls specified in the proposed master formula.

대개는 체외 시험 데이터만으로는 동등성을 입증하는데 충분하지 않다. 동등성 평가를 했는지 확인한다. 자격을 갖춘 자가 생물학적 동등성을 평가해야 하며, 공정이 동등함을 보여 주는 문서를 작성하고 서명하여 구비해야 한다. 그러므로 체내 생물학적 동등성 시험을 실시하고 관련 자료를 갖춘 곳이 많을 것이다. 예정 MF에 규정된 설비와 관리 절차를 준수하여 파일럿 배치나 시험 배치를 제조하지 않으면, 이러한 종류의 데이터를 제공할 수 없을 것이다.

4. 시설 실사(Inspection of the Facilities)

It is important that you physically inspect the facility to assure that the area and the ancillary equipment such as air handling and water systems are suitable for the proposed manufacturing process. Construction of new walls, installation of new equipment, and other significant changes must be evaluated for their impact on the overall compliance with GMP requirements. This includes facilities used for development batches and to be used for full-scale production batches.

시설을 현장에서 직접 점검하여 공기 조화 장치와 용수 시스템 등 부대 시설과 지역이 해당 제조 공정에 적합한지 확인한다. 새로운 벽의 설치, 새로운 설비 설치, 기타 중요 변경이 GMP 기준의 전반적인 준수에 미치는 영향을 평가한다. 개발 배치용 시설과 실제 생산 규모 배치 제조용 시설을 모두 포함하여 실사한다.

5. 원료(Raw Materials)

Review the information contained in the Raw Material section under Product Development Report above. Inventory records are a good source for the identification of batches used for product development and biostudies.

상기 제품 개발 보고서의 원료 항목에 기술된 정보를 검토한다. 재고 기록서를 검토하여

제품 개발용 배치와 바이오 시험용 배치를 확인한다.

6. 시험실(Laboratory)

The inspection of a laboratory requires the use of observations of the laboratory in operation and of the raw laboratory data to evaluate compliance with GMP's and to specifically carry out the commitments in an application or DMF.

시험실 실사 시에는 실제 시험 업무를 관찰하고 기초 시험 데이터를 점검하여, GMP 준수 실태를 평가하고 구체적으로 신청 문서나 DMF에 기재된 대로 하는지 확인한다.

Evaluate raw laboratory data, laboratory procedures and methods, laboratory equipment, and methods validation data to determine the overall quality of the laboratory operation and the ability to comply with GMP regulations. (Refer to the Laboratory Inspection Guide for additional discussion).

기초 시험 데이터, 시험 절차와 방법, 시험 설비, 시험 방법 밸리데이션 데이터를 평가하여 시험 작업의 전반적인 품질과 GMP 기준 준수 능력을 확인한다. (시험실 실사 가이드 참조.)

Many of our inspection have identified foreign peaks and impurities not filed or discussed in applications. Also, many of our inspections have shown laboratory test methods not to be validated. The transfer of laboratory methods and technology from the Research and Development Department to the Quality Control Department should be reviewed.

신청 문서에 없는 이상 피크와 불순물이 실사 시에 확인된 경우가 많았다. 또한 시험 방법이 밸리데이션되지 않은 경우도 많이 지적되었다. 시험 방법과 기술을 연구 개발 부서에서 품질 관리 부서로 이전하는 과정도 검토한다.

7. 설비(Equipment)

At the time of the pre-approval inspection we expect that the equipment is in place and qualified. New products, particularly potent drug products, can present cleaning problems in existing equipment. Manufacturers must validate their cleaning processes for the new drug/dosage form. (Refer to the Cleaning Validation Inspection Guide for additional discussion).

승인전 실사 시에 설비를 구비하고 적격성평가를 완료한 상태여야 할 것이다. 새로운 제품, 특히 고역가 의약품은 기존 설비에서 세척 문제를 유발할 수 있다. 제조업체는 새로운

의약품/제제의 세척 절차를 밸리데이션해야 한다. (세척 밸리데이션 실사 가이드 참조.)

IV. 밸리데이션 프로토콜(VALIDATION PROTOCOLS)

Validation protocols are developed from the information obtained during product development research. These protocols list the specific manufacturing process and specifications that will be tested during the demonstration runs. Validation protocols are not required for the Pre-Approval Inspection but are required for Post-Approval Inspections.

제품 연구 개발 시에 확보한 정보를 바탕으로 밸리데이션 프로토콜을 작성한다. 증명 시험 시에 시험할 특정 제조 공정과 규격을 프로토콜에 명시한다. 승인전 실사에는 밸리데이션 프로토콜이 요구되지 않으나, 승인후 실사 시에는 있어야 한다.

Key processes and control specifications should have been established during product development research and should be carefully listed in the validation protocol.

제품 연구 개발 과정에서 주요 공정과 관리 규격을 설정하고 밸리데이션 프로토콜에 반영해야 한다.

V. 증명 시험(공정의 밸리데이션(DEMONSTRATION RUNS (VALIDATION OF THE PROCESS))

A. 시험 배치 관계(TEST BATCH RELATIONSHIPS)

A "validated" process should produce a dosage form that is directly related to the dosage form on which equivalency and/or efficacy and safety were determined. This is usually the test batch. Therefore, compare the process used to make the test batch with the process that is used for routine full scale production batches. These processes and specifications must be equivalent. Therefore, the importance and the need for good control of the manufacturing process used to produce the test and clinical batches cannot be overemphasized. Typically the control of test batches includes, among others, drug substance characterization, granulation analyses, and dose uniformity and dissolution profiles.

"밸리데이션"된 공정은 동등성 및/또는 유효성과 안전성이 확인된 제품과 직접적으로 관련성이 있는 제제를 생산할 수 있어야 한다. 이러한 제품을 시험 배치라고 한다. 그러므로 시험 배치 제조 공정과 실제 규모 생산 배치의 제조 공정을 비교한다. 공정과 규격이

동등해야 한다. 그러므로 시험 배치와 임상 배치 생산을 위한 제조 공정의 관리 필요성과 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 일반적으로 시험 배치의 관리 항목으로는 무엇보다도 원료의약품 특성 평가, 과립 분석, 용량 균일성과 용출 프로파일이다.

The validation report should compare the manufacturing processes and specifications for the test batches to the full scale batches. However, such a finding may be contained in other documents. Request any evaluation that has been conducted on the equivalency of these batches and processes and review any tabulated data that shows the processing equivalency between the biobatch and validation batches.

실제 규모 배치와 시험 배치의 제조 공정과 규격을 비교한 결과를 밸리데이션 보고서에 정리해야 한다. 그러나 이 정보를 다른 문서에 정리할 수도 있다. 시험 배치와 실제 규모 배치 제품과 공정의 동등성에 관한 평가 자료를 요청하여, 바이오 배치와 밸리데이션 배치의 공정이 동등함을 보여 주는 데이터를 검토한다.

B. 승인후 예측적 밸리데이션 실사(Post-Approval Prospective Validation Inspections)

Inspection team members must reread the sections under Part I Product Development which will not be restated under this section. Those sections contain information that is key to the evaluation of the validation process.

실사팀원은 파트 1 "제품 개발" 항목을 다시 읽어야 한다. 여기서 다시 설명하지 않는다. 밸리데이션 절차의 평가에 중요한 정보가 기술되어 있다.

In the post-approval, pre-marketing phase, we review the Validation Protocol and the Validation Report. Obviously, a Validation Protocol that lists all of the variables and parameters that should be controlled when the process is validated cannot be written until the variables are identified in the development phase.

승인 이후 판매 이전 단계에서 FDA는 밸리데이션 프로토콜과 보고서를 검토한다. 공정을 밸리데이션할 때 관리해야 하는 모든 변수와 파라미터를 개발 단계에서 파악해야 밸리데이션 프로토콜을 작성할 수 있다.

In many of our post-approval, pre-marketing inspections, validation (and consistency) could not be established. Failures of production size batches included dissolution, content uniformity and potency. Validation reports on batch scale-ups may also reflect selective reporting of data. Only through inspection and review of the facilities and raw data were the

problems identified.

많은 승인 이후 판매 이전 실사에서, 밸리데이션(및 일관성)과 관련된 문제가 발견되었다. 생산 규모 배치의 용출, 함량 균일성, 역가에 문제가 있었다. 또한 데이터를 선택적으로 취하여 배치 스케일업에 관한 밸리데이션 보고서를 작성하기도 한다. 시설과 기초 데이터의 검토 및 실사를 통해서만 문제점을 파악할 수 있다.

Several parameters must be considered when evaluating the validation of an oral solid dosage form manufacturing process. For example there are at least eight major areas that must be included:

내용 고형제 제조 공정 밸리데이션을 평가할 때 고려해야 할 항목이 많다. 예를 들어 적어도 8가지 주요 항목을 고려해야 한다.

- Biobatch Relationship
바이오 배치와의 관계
- Raw Materials
원료
- Manufacturing Procedures and Equipment
제조 절차와 설비
- Granulation/Mix Analysis
과립/혼합 분석
- In-Process Controls
공정 관리(IPC)
- Test Results with Validated Methods
밸리데이션된 방법에 의한 시험 결과
- Investigations/Product Failures
조사/제품 이상
- Site Review

현장 검토

1. 원료(Raw Materials)

Physical characteristics of raw materials can vary among manufacturers of drug substances and, on occasion, have varied from lot to lot from the same manufacturer. Upon examination of retain samples of the lots of raw material, obvious physical differences between the two lots may be observed.

원료의 물리적 특성이 원료의약품 제조업체에 따라 다를 수 있으며, 동일 제조업체라도 로트별로 차이가 날 수 있다. 원료 로트 보관 검체를 조사하면, 두 개 로트 사이의 물리적 차이가 발견되기도 한다.

Review the raw material inventory records to evaluate the use of the drug substance in biobatch, clinical, and/or test batches. Pay attention to the quantities and source of materials used and the testing performed.

원료 재고 기록을 검토하여 바이오 배치, 임상 배치 및/또는 시험 배치에 사용된 원료의약품을 확인한다. 사용된 원료의 양과 출처, 그리고 어떤 시험을 했는지 주의하여 살펴본다.

Inspections should cover the firm's data for the establishment of their physical specifications for drug substances. If the firm has no specification, or a very vague specification, they should be able to provide data to demonstrate that dissolution profiles and content uniformity will be satisfactory over a wide range of particle sizes. For example, a manufacturer may establish a specification of 90% of the particles must be less than 300 microns. For validation of this process, one would expect the use of micronized as well as material with particles close to 300 microns in size.

원료의약품의 물리적 규격 설정과 관련된 데이터도 실사 대상이다. 제조업체가 규격을 갖추지 않았거나 매우 모호하게 규격을 설정했다면, 넓은 범위의 입자 크기에서도 용출 프로파일과 함량 균일성이 적합함을 보여 주는 데이터를 제공할 수 있어야 한다. 예를 들어 입자의 90%가 300 미크론 미만이어야 한다고 규격을 설정할 수 있다. 그렇다면 크기가 300 미크론에 근접한 입자의 물질과 미분화된 물질을 사용하여 공정 밸리데이션을 수행해야 할 것이다.

2. 제조 절차와 설비(Manufacturing Procedures and Equipment)

Regardless of the nature of the specificity of the manufacturing directions contained in the application, a detailed master formula with specific manufacturing directions and specifications must have been developed before any validation protocol is prepared and before the validation process begins. The basic premise of validation of a process is that a detailed process already exists which hopefully will be shown to perform consistently and produces products in compliance with predetermined specifications. Therefore, detailed manufacturing directions, specifying equipment and operating parameters must be specified in the master formula.

신청 문서에 기술된 제조 방법 정보의 특이성에 관계없이, 밸리데이션 프로토콜을 만들고 밸리데이션 절차를 시작하기에 앞서, 구체적인 제조 방법과 규격을 포함한 상세한 MF를 개발해야 한다. 공정을 밸리데이션하려면 사전 설정 규격에 부합하는 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 보여 주는 구체적인 공정이 이미 존재해야 한다. 그러므로 사용 설비와 작업 파라미터를 규정한 구체적인 제조 방법을 MF에 명시해야 한다.

The importance of specific written directions and specifications cannot be overemphasized. For example, problem areas may include:

구체적인 제조 방법과 규격의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 예를 들어 다음과 같은 문제가 발생할 수 있다.

- the failure to specify the amount of granulating solution, resulting in overwetting and dissolution failures of aged batches
과립액의 양을 구체적으로 정하지 않아 과다 습화가 나타나고 시간이 지나면서 배치의 용출 문제가 발생할 수 있다.
- the failure to specify the encapsulation machine and operating parameters, such as dosing discs, resulting in weight variation failures
도징 디스크 같이 캡슐화 기계와 운전 파라미터를 구체적으로 정하지 않아 중량 편차 문제가 발생할 수 있다.
- the failure to specify the compression machine(s) and operating parameters, resulting in content uniformity failures
압축기와 운전 파라미터를 구체적으로 정하지 않아 함량 균일성 문제가 발생할 수 있다.

In addition to the concern about specific manufacturing directions, equipment presents its own set of unique problems which have to be considered in the control of the manufacturing and the validation processes. The following is a brief description of some issues associated with equipment:

구체적인 제조 방법에 관한 문제 이외에도, 제조 관리와 밸리데이션 시에 고려해야 하는 고유한 문제가 설비 자체에 있다. 설비와 관련된 문제를 일부 정리하면 다음과 같다.

a) 블렌더(Blenders)

Many solid oral dosage forms are made by direct compression. There are generally two types of mixers - low energy and high energy. The low energy mixers represent the classical type of slow mixers, such as ribbon blenders, tumblers, and planetary pony pan. The high energy mixers include some basic features of the low energy mixer but also contain some type of high speed blade, commonly termed an intensifier bar or chopper.

많은 내용 고형제가 직접 압축 방법으로 만들어진다. 일반적으로 두 종류의 혼합기가 있는데, 저에너지형과 고에너지형이 바로 그것이다. 저에너지형 혼합기는 리본 블렌더, 텀블러, 플래니터리 포니팬 같은 전통적인 저속 혼합기를 의미한다. 고에너지형 혼합기는 저에너지 혼합기의 기본 특징을 일부 포함하고, 일반적으로 "인텐시파이어 바" 또는 "초퍼"라고 부르는 고속 블레이드를 장착하고 있다.

1. 포니팬형(Pony Pan Type) This mixer has historically been used for the manufacture of wet granulations. Because of its open pan or pot, granulating agents, such as starch paste, could be added while mixing. Since it is usually open at the top to allow the mixing blades to penetrate the powder, mixing operations are usually dusty and can lead to potential cross-contamination problems.

이 혼합기는 습식 과립 제조에 주로 사용되었다. 팬 또는 포트가 노출되어, 전분 페이스트 같은 과립화제를 혼합 시에 투입할 수 있다. 일반적으로 상부가 노출되어 혼합 블레이드가 파우더를 관통할 수 있으므로, 혼합 작업 시에 먼지가 많이 나고 교차 오염 문제가 발생할 수 있다.

The usefulness of these mixers is limited to wet granulating. With this type of mixer, there is good horizontal (side to side) blending. However, vertical (top to bottom) mixing does not occur. Powder placed in the mixer first will be poorly mixed. Segregation or unmixing is also

a recognized problem. To minimize this problem, some manufacturers have emptied the pan contents half-way through the mixing cycle in an attempt to turn the powder over at the bottom of the mixer. To alleviate the problem of the lack of mixing along the sides or walls of the pan, manufacturers have utilized a hand-held steel paddle at various times during mixing. This type of mixing is difficult to control and reproduce. Thus, it would be difficult to validate.

이 혼합기는 습식 과립에 유용하다. 이러한 종류의 혼합기를 사용하면 수평(좌우) 혼합이 우수하다. 그러나 수직(상하) 혼합은 일어나지 않는다. 우선 혼합기의 파우더가 잘 섞이지 않는다. 분리 또는 비혼합이 발생할 수 있다. 이 문제를 최소화하기 위해, 일부 제조업체는 혼합 사이클 중간에 팬 내용물을 비워 혼합기 하부의 파우더를 뒤집는다. 팬의 측면 또는 벽면을 따라 발생하는 혼합 결여 문제를 해소하기 위하여, 혼합 시에 휴대용 스틸 패들을 여러 차례 사용한다. 이러한 방식의 혼합은 관리하기 어렵고 재현성이 없다. 그러므로 밸리데이션도 어려울 것이다.

The potential for segregation and poor mixing along the sides and particularly the bottom of the pony blender makes this type of blender less desirable for the dry blending of granulations of drug products. Consequently, whenever such dry blending is encountered, the investigator should be alert to potential problems with blending validation and content uniformity. Whenever in-process samples of the granulation are collected as part of an investigation or inspection, the formula card along with the weight of the dosage unit to be manufactured is needed for calculations.

포니 블렌더 측면과 특히 하부에서 분리와 부실한 혼합이 발생할 수 있기 때문에, 이 종류의 블렌더는 의약품 과립의 건식 혼합에 바람직하지 않다. 결국 이 방식으로 건식 혼합을 하는 업체가 있다면, 블렌딩 밸리데이션과 함량 균일성 문제에 특히 주의해야 한다. 과립 공정 검체를 조사 또는 실사 과정에서 채취할 때는, 계산을 위하여 제조 대상 제제의 중량과 조제 카드도 확보할 필요가 있다.

2. 리본 블렌더(Ribbon Blender) In the ribbon blender, powder is mixed both horizontally and vertically. Loading operations can be dusty. However, during the actual blending, it is enclosed, thereby limiting the amount of dust generated to the environment.

리본 블렌더에 투입된 파우더는 수직/수평으로 혼합된다. 로딩 작업 시에 먼지가 많이 발생할 수 있다. 그러나 실제 블렌딩 과정에서는 덮인 상태이므로 환경으로 방출되는 먼지의 양이 제한된다.

The major and potentially the most serious problem with the ribbon blender is that there is a "dead-spot" or zone at the discharge valve in some of these blenders. To compensate for this "dead-spot", manufacturers have to recycle the powder from this area at some point during the mixing process. Obviously, there should be adequate and very specific directions and procedures for assuring this critical step is performed. Verify that this step is included in the directions.

리본 블렌더와 관련하여 가장 중요하고 가장 심각할 수 있는 문제는, 이 블렌더의 토출 밸브에 "데드스팟" 또는 그러한 지역이 존재할 수 있다는 것이다. 이 "데드스팟"에 대한 대처 방안으로, 혼합 공정 도중 특정 시점에 이 지역의 파우더를 리사이클 시켜야 한다. 이 중요한 단계를 실시하기 위해, 적절하고 매우 구체적인 지시 사항과 절차가 있어야 한다. 이 단계가 지시 문서에 포함되어 있는지 확인한다.

Another concern with this mixer is the poor mixing at the ends of the center horizontal mixing bar and at the shell wall because of blade clearance. The level of powder placed in this mixer is normally at the top of the outer ribbon blade, and as with other mixers, care must be taken not to overfill the mixer.

리본 블렌더와 관련된 또 다른 문제점은, 블레이드 사이의 틈새 때문에 중앙 수평 혼합 바의 말단과 셸월에서 혼합이 잘 되지 않는 것이다. 혼합기의 파우더는 일반적으로 외부 리본 블레이드의 상부까지 차므로, 다른 혼합기와 마찬가지로 혼합기가 넘치지 않도록 주의해야 한다.

Cleaning problems, particularly at the ends of the ribbon blender where the horizontal bar enters the blender, have been identified. If manufacturers do not disassemble and clean the seals/packing between batches, they should have data to demonstrate the absence of foreign contaminants between batches of different products processed in the blender.

세척 문제, 특히 수평 바가 혼합기에 유입되는 리본 블렌더 말단의 세척 문제가 존재한다. 다른 배치를 제조하기 전에 혼합기를 분해하여 실/패킹을 세척하지 않으면, 그 블렌더에서 처리되는 서로 다른 제품 배치 사이에 외래성 오염물이 없음을 보여 주는 데이터를 구비해야 한다.

3. 텀블러 블렌더(Tumbler Blender) Common mixers of this type include the twin-shell and double cone. These mixers exert a gentle mixing action. Because of this mild action, lumps of powder will not be broken up and mixed. Powders may also clump due to static charges and segregation can occur. Low humidity can contribute to this problem. Blending

under very dry conditions has been found to lead to charge build-up and segregation, while blending of some products under humid conditions has led to lumping. More so than with other mixers, powder charge levels should not exceed 60 to 65% of the total volume of the mixer.

텀블러 블렌더 중에서 일반적인 것이 트윈셀 혼합기와 더블콘 혼합기이다. 이들 혼합기는 부드러운 혼합 작용을 발휘한다. 이와 같은 부드러운 작용 때문에 파우더 덩어리가 완전히 파쇄되지 않거나 충분히 혼합되지 않을 수 있다. 또한 정전기 때문에 파우더가 덩어리를 형성하고 분리 현상이 발생하기도 한다. 저습 때문에 이러한 문제가 발생할 수 있다. 매우 건조한 조건에서 혼합하면 전하 축적과 분리가 나타나고, 반면 습한 조건에서 혼합할 때는 덩어리가 형성되기도 한다. 그러므로 특히 이 혼합기는 파우더 충전 레벨이 혼합기 총용량의 60~65%를 초과해서는 안 된다.

Fabricators of tumbler type blenders identify the volume as the actual working capacity and not the actual volume of the blender. It is important to correlate the bulk density of the granulation with the working capacity of the blender.

텀블러형 블렌더 제조업체는 블렌더의 실제 용량이 아니라 실제 작업 용량으로 용량을 표기한다. 과립 벌크 밀도와 블렌더 작업 용량의 상관 관계를 파악하는 것이 중요하다.

4. 고전단(고에너지) 혼합기(High Shear (high energy) Mixers) There are several fabricators of these mixers that include GRAL, Diosna and Lodige or Littleford. These mixers are highly efficient and ideally suited for wet granulations. End point of wet granulations can be determined by a measurement on a gauge of the work needed to agitate the blend. The mixing vessel is enclosed, and dust only enters the environment when loading.

GRAL, Diosna, Lodige, Littleford 등 고전단(고에너지) 혼합기 제조업체가 많다. 이 혼합기는 습식 과립에 상당히 효율적이고 가장 적합하다. 블렌드 교반에 필요한 작업 게이지의 측정값을 통해 습식 과립 엔드포인트를 정할 수 있다. 혼합 용기는 밀폐되어 있어, 적재할 때만 먼지가 날릴 수 있다.

One of the problems associated with these mixers is the transfer or conversion of products blended in the older types of mixers to these blenders. Mixing times are going to be different, and the physical characteristics of the blend may also be different.

이 혼합기와 관련된 문제 가운데 하나는, 구형 혼합기로 혼합한 제품을 이 블렌더로 이전 또는 전환하는 것이다. 혼합 시간이 달라지며, 블렌드의 물리적 특성 또한 달라질 수 있다.

These mixers are very efficient. For wet granulations, it is important to control the rate and amount of addition of the solvent. Because of their efficiency, drug substance may partially dissolve and recrystallize upon drying as a different physical form.

이 혼합기는 매우 효율적이다. 습식 과립 공정인 경우에 용매의 첨가량과 속도를 관리하는 것이 중요하다. 효율성 때문에 원료의약품이 부분적으로 용해되고 건조 시에 다른 물리적 형태로 다시 결정화될 수 있다.

The presence of an intensifier bar in the center of the blender which rotates at very high speeds breaks down smaller, harder agglomerates. A major disadvantage of this type of blender is that the extremely high speed of the intensifier bar generates considerable heat that can sometimes result in charring of some sugar base granulations. It should be pointed out that these same comments are applicable to other high energy mixers which also rely on high speed choppers to disperse powders. Also, cleaning of the blender requires disassembly of the intensifier bar between products.

매우 빠른 속도로 회전하는 블렌더 중앙의 인텐시파이어 바는 작고 단단한 덩어리를 분쇄한다. 이 블렌더의 주요 단점은 인텐시파이어 바의 속도가 매우 빠르기 때문에 상당한 열이 발생하며, 이 열로 인해 일부 당 성분의 과립이 탈 수 있다는 것이다. 파우더를 분산시키기 위해 고속 초퍼를 사용하는 다른 고에너지 혼합기도 동일한 문제를 갖고 있다. 또한 블렌더를 세척하려면 인텐시파이어 바를 분해해야 한다.

5. 플라스틱 백(Plastic Bag) Any discussion of mixers would not be complete without addressing the plastic bag. Firms have resorted to the blending or manufacture of a trituration in a plastic bag. Obviously, it is very difficult to reproduce such a process, and there is the potential for loss of powder as a result of breakage or handling. The use of a plastic bag cannot be justified in the manufacture of a pharmaceutical product.

플라스틱 백 문제를 언급하지 않고는 혼합기에 대해 충분히 다루었다고 할 수 없다. 많은 업체가 플라스틱 백을 사용해 블렌딩을 하거나 분말을 제조한다. 이 공정을 재현하기가 매우 어렵고, 찢어지거나 취급 과정에서 파우더가 손실될 수 있다. 의약품 제조에서 플라스틱 백 사용의 타당성을 증명할 수 없을 것이다.

When the plastic bag has been used, directions are usually not specific, and one would not know by reading the directions that a plastic bag was employed. In a recent inspection, a firm was noted to manufacture a small 5 kg. size batch of a tranquilizer. Because all of the firm's blenders were of much larger capacity, an inquiry was made as to the mixer

employed. Although the processing records indicated a large blender was employed, it was later determined that the batch was actually blended in a plastic bag.

플라스틱 백을 사용한다면 일반적으로 지시 사항이 구체적이지 않으며, 지시 사항을 읽어도 플라스틱 백을 사용했는지 알 수 없을 것이다. 최근 실사에서 어떤 업체가 신경 안정제를 소규모(5 kg 배치)로 제조한 것이 발견되었다. 그 업체의 모든 블렌더는 용량이 훨씬 컸기 때문에 당연히 어떤 혼합기를 사용했는지 질문했다. 공정 기록에는 큰 블렌더를 사용했다고 표기되어 있었지만, 실제로는 플라스틱 백에 넣어 혼합한 것으로 밝혀졌다.

b) 건조기(Dryers)

There are two basic types of dryers. One is the oven dryer where the wet granulation is spread on trays and dried in an oven. The second dryer is the fluid bed dryer in which the wet granulation is "fluidized" or suspended in air. Generally, the fluid bed dryer yields a more uniform granulation with spherical particles. However, this may result in compression problems that may require additional compression force. It is not unusual to see manufacturers change from an oven dryer to the fluid bed dryer. However, such a change should be examined for equivalency with in-vitro testing such as hardness, disintegration and comparative dissolution and stability testing conducted.

건조기의 종류도 기본적으로 2가지가 있다. 하나는 습식 과립을 트레이에 펼치고 오븐에 넣어 건조하는 오븐 건조기이다. 다른 하나는 습식 과립을 공기 중에 "유동화"시키거나 널어 말리는 식의 유동상 건조기이다. 일반적으로 유동상 건조기를 사용하면 구형 입자의 다소 균일한 과립이 만들어진다. 그러나 압축 문제를 일으켜, 추가적인 압축력이 필요할 수가 있다. 오븐 건조기를 유동상 건조기로 바꾸는 제조업체가 많다. 이때 건조기 변경에 따른 제품의 동등성을 조사해야 한다. 경도, 붕해와 비교 용출, 안정성 시험 등 체외 시험을 통해 동등성을 평가해야 한다.

Other issues of concern with drying include moisture uniformity and cross contamination. Tray dryers present more moisture uniformity problems than fluid bed dryers. Obviously, a dryer should be qualified for heat uniformity and a program developed to assure moisture uniformity in granulations at the end point of drying. With respect to fluid bed dryers, moisture problems can occur if the granulation is not completely fluidized.

건조와 관련된 또 다른 문제는 함습 균일성과 교차 오염이다. 유동상 건조기에 비해 트레이 건조기는 함습 균일성 문제가 더 크다. 건조기의 "열 균일성"을 평가해야 하며, 건조 완료 시에 과립의 함습 균일성을 보증하기 위한 프로그램을 개발해야 한다. 유동상 건조기인

경우에는 과립이 완전히 유동화되지 않으면 함습 문제가 발생할 수 있다.

Regarding cross contamination, oven dryers, particularly those in which air is recirculated, present cross contamination problems because air recirculates through a common filter and duct. For fluid bed dryers, the bag filters present cross contamination problems. In order to minimize problems, manufacturers use product dedicated bags.

오븐 건조기, 특히 공기가 재순환되는 건조기는 교차 오염 문제가 있는데, 공기가 공용 필터와 덕트를 통해 재순환되기 때문이다. 유동상 건조기도 백 필터 때문에 교차 오염 문제가 발생한다. 이 문제를 최소화하기 위해, 제조업체는 제품 전용 백을 사용해야 한다.

c) 정제 및 캡슐 제조 설비(Tablet and Capsule Equipment)

Another important variable in the manufacturing process is the tablet press or encapsulating machine. The newer dosage form equipment requires granulations with good flow characteristics and good uniformity. The newer tablet presses control weight variation by compression force and require a uniform granulation to function correctly. Setup of the microprocessor controlled tablet press usually includes some type of challenge to the system. For example, a short punch is sometimes placed among the other punches. If the press is operating correctly, it will alarm when the lower or high weight tablet is compressed.

제조 공정에서 또 다른 중요한 변수는 정제 프레스 또는 캡슐화 설비이다. 최근 새로 나온 설비는 균일성이 좋고 흐름 특성이 우수한 과립을 요구한다. 신형 정제 프레스는 압축력을 통해 중량 편차를 관리하며, 제대로 작동되기 위해서는 과립이 균일해야 한다. 마이크로프로세서로 제어되는 정제 프레스의 셋업 시에 일반적으로 시스템 챌린지를 실시한다. 예를 들어 쇼트 펀치를 다른 펀치 사이에 배치하기도 한다. 프레스가 제대로 작동한다면, 중량이 작거나 큰 정제가 만들어지는 경우에 경보가 발생된다.

Different tablet compression equipment can cause dose uniformity, weight uniformity and hardness problems. For example, vibrations during tablet compression can cause segregation of the granulation in the feed hopper. Speed of the machine can affect fill of the die and tablet weight. Therefore, as previously discussed, it is important to have specific operating directions.

다른 정제 압축 설비는 용량 균일성, 중량 균일성, 경도 문제를 유발할 수 있다. 예를 들어 정제 압축 시의 진동은 피드 호퍼에서 과립 분리를 유발할 수 있다. 또한 기계 속도는 다이

충진과 정제 중량에 영향을 줄 수 있다. 그러므로 앞서 설명한 바와 같이, 구체적인 작업 지시 문서를 구비하는 것이 중요하다.

Many unit operations now provide for blending in totes with discharge of the tote directly into tablet compression equipment. Because of segregation problems at the end of discharge, tablets from the end of compression should be tested for content uniformity. The use of inserts in totes has been shown to minimize segregation.

토틸에서 혼합하고 정제 압축기에 바로 투입하는 식으로 작업하는 경우가 많다. 투입 마지막 단계에서 분리 문제가 발생하기 때문에, 압축 마지막 단계의 정제에 대해 함량 균일성 시험을 해야 한다. 토틸에 인서트를 사용하면 분리가 최소화되는 것으로 밝혀졌다.

With regard to the newer computer controlled tablet compression equipment, buckets of tablets are often rejected because of potential weight variation problems. The disposition of these tablets, as well as the granulation and tablets used to set up the press, should be investigated. Reworking processes must be validated.

신형 컴퓨터 제어식 정제 압축기인 경우에 중량 편차 문제 때문에 정제가 부적합 처리되기도 한다. 이 정제와 프레스 셋업에 사용한 정제와 과립의 처리 결과를 조사한다. 재작업 공정을 밸리데이션해야 한다.

With regard to encapsulation operations, the hygroscopic nature of gelatin capsules and some of the granulations, requires humidity controls for storage of the empty capsules and their subsequent filling. Scale-up of capsule products has also presented some problems because of the different types of encapsulation equipment. Older equipment that operated on gravity fill, such as the Lilly and Parke Davis machines, was commonly used for manufacturing capsules in clinical manufacturing areas. When formulations were scaled-up to high speed encapsulation equipment, flow problems and poor weight variation resulted. Additionally, some of the newer equipment provides for the formation of a slug which could impact on dissolution.

캡슐화 작업인 경우에 젤라틴 캡슐과 일부 과립의 흡습성 때문에 공캡슐을 보관하고 이후 충전 작업을 할 때 습도 관리가 필요하다. 캡슐 제품의 스케일업 시에도 캡슐화 설비의 종류가 따라 문제가 발생할 수 있다. 임상 제조 지역에서 캡슐 제품 제조 시에 Lilly & Parke Davis 설비 등 중력 충전 방식으로 작동되는 구형 설비가 일반적으로 사용되었다. 스케일업을 하여 고속 캡슐화 설비를 사용할 때, 흐름 문제와 중량 편차 문제가 발생했다. 이외에도 일부 신형 설비 가운데는 용출에 영향을 줄 수 있는 슬러그 형성에 대비한 것도

있다.

As previously discussed, set-up and review of operating directions should be covered in inspections. The investigation by firms of weight variation problems should also be covered. Many firms, in order to recondition (rework) batches, pass those particular batches through a sorter, such as the Mocon Vericap. This machine works on the principal of current (dielectric constant), and moisture variation in the filled capsules can cause inaccurate results. Check the data used to qualify equipment and investigate the equipment log for this sorting machines to identify batches with weight problems that were processed in it. The data supporting the accuracy of equipment to reject low or high weight capsules should be reviewed.

앞서 설명한 바와 같이 실사 시에는 작업 절차의 설정 과정을 살펴보고 검토한다. 업체가 실시한 중량 편차 문제의 조사 결과도 검토한다. 많은 회사가 배치 재작업을 위해 특정 배치를 Mocon Vericap 같은 선별기를 통과시킨다. 이 기계는 전하(유전 상수) 원리로 작동하는데, 충전 캡슐의 수분 함량 편차 때문에 부정확한 결과가 발생할 수 있다. 설비의 적격성평가에 활용한 데이터를 확인하고 이러한 분류기의 사용 기록을 검토해 그 기계로 제조한 제품 배치에서 중량에 문제가 있었던 것을 파악한다. 그 기계가 중량이 크거나 적은 캡슐을 정확하게 제거할 수 있음을 보여 주는 근거 데이터를 검토한다.

d) 코팅기(Coating Equipment)

Many tablets are now coated with an aqueous film coat that is usually very soluble. Current technology provides for fixed sprays of the coating solution. The volume of coating solution, rate and temperature can be controlled by some of the more highly automated operations. However, many sugar coated, enteric coated and delayed release products exist where some portions of the coating process are not highly soluble and are performed manually. Generally, the shellac undercoat used for sugar coated tablets has presented disintegration/dissolution problems, particularly in aged samples.

최근 들어 용해성이 매우 좋은 수성 필름으로 정제를 코팅하는 경우가 많다. 최신 코팅기는 코팅액의 고정 분무 기능도 갖추고 있다. 코팅액의 양, 속도, 온도를 고도의 자동화 작업으로 제어할 수 있다. 그러나 코팅 공정의 일부가 용해성이 그리 좋지 않고 수작업으로 진행되는, 당의정, 장용정, 지연 방출 제품이 많다. 일반적으로 당의정에 사용되는 셀락 언더코트는 봉해/용출 문제를 유발한다. 특히 오래된 검체인 경우에 그렇다.

With respect to poor disintegration, Ferrous Sulfate tablets probably represents the classical example. Over the years, there have been many recalls from many different manufacturers for poor disintegration of coated Ferrous Sulfate tablets. Likewise, there have been many problems with poor dissolution attributed to the coating process. Again, the shellac undercoat hardens, and even sometimes cracks, resulting in poor dissolution.

붕해 문제와 관련해 가장 대표적인 예가 황산제일철정이다. 많은 업체의 황산제일철 코팅정 제품이 붕해 문제로 리콜되었다. 마찬가지로 코팅 공정 때문에 발생한 용출 문제도 있다. 셀락 언더코트가 굳고 심지어 깨지면서 용출이 잘 안 되는 현상이 발생한 것이다.

There have been many occasions when the coating process was not validated. The number of applications of coats, volume of coating solution in a specific application, and temperature of the solution during application are all parameters that need to be addressed. For example, the temperature of application and even heat during drying have been found to cause dissolution failures in aged tablets.

코팅 공정을 밸리데이션하지 않은 경우도 많았다. 코팅 처리 횟수, 코팅 공정별 코팅액 사용량, 코팅 시의 용액 온도 모두 중요한 파라미터이다. 예를 들어 처리 온도와 심지어 건조 시의 열이 오래된 정제에서 용출 문제를 유발하기도 했다.

Another problem associated with the coating process concerns the heat applied to products that are sensitive to heat. For example, it has been shown that estrogen tablets are heat sensitive and have exhibited stability problems. Thus, it is important to control this phase of the process.

코팅 공정과 관련된 또 다른 문제는 열에 민감한 제품에 열이 가해진다는 점이다. 예를 들어 에스트로겐 정제는 열에 민감하며 안정성 문제가 있는 것으로 밝혀졌다. 그러므로 이 공정 단계의 관리가 매우 중요하다.

There are a few products, such as some of the antihistamine tablets, in which the drug substance is applied during the coating process. Other products require the active drug substance to be applied as a dust on tacky tablets as part of the coating process. For these products, it is particularly important to apply the drug in the coating solution in many controlled applications.

일부 항히스타민 정제 같은 제품은 코팅 시에 원료의약품이 투입되기도 한다. 코팅 중에 활성 성분을 일종의 먼지처럼 끈적한 정제에 달라 붙게 만드는 제품도 있다. 이들 제품은 코팅액의 약물을 다양한 방식으로 관리하여 처리하는 것이 특히 중요하다.

Examine processing records for specificity in the identification of critical steps in the coating process. Review the firm's data demonstrating that critical steps are consistent and reproducible.

공정 기록을 점검하여 코팅 공정의 중요 단계를 파악한다. 중요 단계의 일관성과 재현성을 보여 주는 데이터를 검토한다.

Again, it is important as part of the validation of these processes to demonstrate dose uniformity and dissolution and to control the parameters of the coating process.

또한 이런 공정을 밸리데이션할 때는 용량 균일성과 용출을 증명하고 코팅 공정 파라미터를 관리하는 것이 중요하다.

3. 과립/혼합 분석(Granulation/Mix Analysis)

A critical step in the manufacture of an oral solid dosage form is the blending of the final granulation. If uniformity is not achieved at this stage, then one could assume that some dosage units would not comply with uniformity requirements. The major advantage of blend analysis (from a uniformity perspective) is that specific areas of the blender which have the greatest potential to be non-uniform can be sampled. This is particularly true of the ribbon type blender and planetary or pony type mixers.

내용 고형제 제조에서 중요한 단계는 최종 과립의 블렌딩이다. 이 단계에서 균일성이 확보되지 않으면, 균일성 기준에 부합하지 않는 제품도 생길 수 있다. (균일성 측면에서) 블렌드 분석의 장점은 블렌더 가운데 균일하지 않을 가능성이 가장 큰 특정 지역에서 검체를 채취할 수 있다는 것이다. 리본형 블렌더와 플래네티리 또는 포니형 혼합기가 특히 그렇다.

In some cases, such as for large or tumbler type blenders, it is impractical to sample from the blender directly. In such cases, granulations or blends could be sampled at the time of blender discharge or directly from drums. If sampling from drums, samples from the top, middle and bottom of each drum should be collected.

대형 블렌더나 텀블러형 블렌더와 같이 블렌더에서 검체를 직접 채취하기 어려운 경우도 있다. 이럴 때는 블렌더 토출 시에 또는 드럼에서 과립 또는 블렌드 검체를 채취한다. 드럼에서 검체를 채취할 때는 각 드럼의 상부, 중부, 하부에서 채취한다.

In most cases sampling thieves are readily available for sampling the small quantities that need to be taken from key areas of the blender or the drums. If samples larger than one dosage unit must be collected, however, adequate provisions must be made to prevent excessive handling manipulation between the time of sampling and the time of analysis. A sampling device for sampling dosage unit weights is also available in Cincinnati District for use by investigators.

대개는 검체 채취 시프를 사용해, 블렌더나 드럼의 중요 부분에서 소량의 검체를 채취한다. 1개 이상의 검체를 채취해야 한다면, 검체 채취 시점과 분석 시점 사이에 과도한 취급과 조작을 방지하기 위한 대책을 적절하게 구비한다. 신시내티 지부에 제제 중량 분석을 위한 검체 채취 장치가 있다.

Good science and logic would seem to dictate that sample sizes of the approximate equivalent weight of the dosage unit should be sampled in order to test for uniformity. Many industrial pharmacy and engineering texts confirm this approach. Large granulation sample sizes, such as one ounce will provide little information with respect to uniformity. Generally, further mixing after sampling and prior to analysis occurs which yields misleading results.

제제 중량에 대략 상응하는 검체를 채취하여 균일성 시험을 하는 방식이 과학적이고 논리적이라 할 수 있다. 산업 약학과 엔지니어링 부문의 여러 문헌에서 이 방식을 확인할 수 있다. 많은 양의 과립 검체(예, 1온스)로는 균일성과 관련한 정보를 충분하게 얻을 수 없다. 일반적으로 검체 채취를 하고 나서 분석을 하기 전에 추가로 혼합하면 잘못된 결과를 낳을 수 있다.

The acceptance criteria for granulation dose uniformity testing needs to be evaluated. Although many firms evaluate dose uniformity using the compendial dose uniformity specifications (85-115% with an RSD of 6 to 7.8), such specifications should be tighter where supported by the firm's historical data on the level of blend uniformity with its equipment for a given product. In many cases compendial assay limits for the finished product (90 to 110% of label claim) are broad enough for this purpose, and most firms should be able to demonstrate blend assay results well within these limits. If larger sample sizes are taken for assay to evaluate total composite assay, then the specific USP or filed criteria for assay should be used. This key issue needs to be examined during the inspection.

과립 용량 균일성 시험의 허용기준도 평가할 필요가 있다. 많은 업체가 공정서의 용량 균일성 기준(85~115%, RSD 6~7.8)을 적용해 용량 균일성을 평가하지만, 제품 제조 설비의

특성을 감안해 과거의 블렌드 균일성 데이터를 근거로 기준을 더 엄격하게 정할 필요가 있다. 공정서에 제시된 최종 제품의 함량 기준(표시량의 90~110%)은 상당히 넓은 편이며, 업체는 블렌드 함량 시험 결과가 이 기준 범위 이내임을 증명할 수 있어야 한다. 다량의 검체를 채취하여 함량 시험을 실시해 전체 혼합물 함량을 평가한다면, 해당 USP 또는 신청 문서의 함량 기준을 적용한다. 실사 시에 이 부분을 점검할 필요가 있다.

In addition to analysis of blends for dose uniformity and potency, blends are tested for physical characteristics. A major physical parameter used to demonstrate equivalence between batches is the particle size profile. This is particularly important for the comparison of the biobatch with production batches and also, when processes are modified or changed. The particle size profile will provide useful information for demonstrating comparability.

블렌드의 용량 균일성과 역가 분석 이외에도, 블렌드의 물리적 특성을 시험한다. 배치 사이의 동등성 증명에 사용되는 중요 물리적 파라미터가 입자 크기 프로파일이다. 이 항목은 바이오 배치와 생산 배치를 비교할 때 특히 중요하다. 또한 공정이 변형 또는 변경되는 경우에도 그렇다. 입자 크기 프로파일은 동등성을 증명하는데 매우 유용한 정보를 제공한다.

Particle size profiles are particularly important for the tablet made by a wet granulation process. The size and even the type of granule can affect the pore size in a tablet and have an effect on dissolution. For example, a recent dissolution failure was attributed to a change in the milling screen size, yielding a granulation with larger granules. Since it was a coated tablet, larger pores permitted increased penetration into the tablet by the coating solution, resulting in slower dissolution.

입자 크기 프로파일은 습식 과립 공정으로 만드는 정제에 특히 중요하다. 과립 크기와 심지어 종류까지 정제의 공경과 용출에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 밀링 스크린 크기를 변경하여 과립의 크기가 커지고 그에 따라 용출 문제가 생긴 사례도 있었다. 이 제품이 코팅 정제였기 때문에 공경이 커지면서 정제에 침투하는 코팅액이 증가하여 용출 속도가 느려졌다.

Another test which is typically performed on the granulation, particularly when the wet granulation process is used, is loss-on-drying (LOD) and/or moisture content. If organic solvents are employed, then residual solvent residues are also tested. In the validation of a drying process, LOD levels are determined prior to, during and after drying in order to demonstrate times and levels. As with processing variables, levels (specifications) are

established in the development phase with the validation phase used to confirm the adequacy of the process. As with other specifications and processes, the investigator should review the data used to support the drying process and determine the significance (if any) of variable drying times and levels.

일반적으로 과립에 대해 실시하는 다른 시험(특히 습식 과립 공정인 경우)이 건조감량 및/또는 함습도이다. 유기 용매를 사용하면 잔류 용매 시험도 실시한다. 건조 공정을 밸리데이션할 때, 건조감량 수준을 건조 전/중/후에 확인하여 건조 시간과 건조 정도를 증명한다. 공정 변수와 마찬가지로 수준(규격)을 개발 단계에서 설정하고, 밸리데이션 단계에서 공정의 적절성을 확인한다. 다른 규격 및 공정과 마찬가지로, 건조 공정의 근거 데이터를 검토하고 건조 시간과 건조 수준의 의미를 파악한다.

4. 공정 시험(In-Process Testing)

For the purpose of this document, in-process testing is the testing performed on dosage forms during their compression/encapsulation stages to assure consistency throughout these operations. For tablets, individual tablet weights, moisture, hardness (compression force) and disintegration are performed. For capsules, individual weights and moisture are performed.

여기서 공정 시험은 압축/캡슐화 작업 시에 공정의 일관성을 확인하기 위해 실시하는 시험을 의미한다. 정제 제품인 경우에는 개별 정제의 중량, 함습도, 경도(압축력), 붕해 시험을 실시한다. 캡슐인 경우에는 개별 중량과 함습도 시험을 한다.

In many of the validation reports reviewed, manufacturers have neglected to supply individual (not composite) dosage unit weights performed throughout compression/encapsulation. This is particularly important for capsule products which may exhibit weight variation problems. If not part of validation reports, the individual dosage unit weights should be reviewed.

많은 밸리데이션 보고서를 검토한 결과에 따르면, 압축/캡슐화 공정 시의 개별(혼합하지 않은) 제제의 중량 시험을 간과하는 업체가 많았다. 중량 편차 문제가 발생할 가능성이 큰 캡슐 제품인 경우에 이 부분이 특히 중요하다. 밸리데이션 보고서에 포함되어 있지 않으면, 개별 제제의 중량 자료를 검토한다.

With regard to individual capsule weights, a major question that arises concerns acceptable levels. Since most USP assay limits are 90 to 110%, it would seem reasonable that each unit

manufactured comply with these specifications. It should be pointed out that 85 to 115% limits are established by the USP for variability in both blending and compression or encapsulation operations.

개별 캡슐의 중량과 관련된 중요한 문제는 허용 기준이다. 대다수 USP 함량 시험 기준이 90~110%이므로, 각 캡슐이 이 기준에 부합해야 할 것이다. 블렌딩과 압축 또는 캡슐화 작업 시의 편차 때문에, USP 기준이 85~115%로 설정되었음을 생각해야 한다.

Since hardness and disintegration specifications are established during development and biobatch production, testing is performed to demonstrate both equivalency (comparability) and consistency.

경도와 붕해 규격은 개발 및 바이오 배치 생산 과정에서 확립되므로, 동등성과 일관성을 모두 증명하는 시험을 해야 한다.

With regard to moisture, some tablets have set up upon aging as a result of poor moisture control and inadequate specifications. For example, this has been shown to be a major problem with Carbamazepine tablets.

일부 정제는 부실한 습도 관리와 부적절한 규격 때문에 시간 경과에 따라 함습도와 관련된 문제가 발생했다. 예를 들어 카바마제핀 정제에서 이와 같은 문제가 발생했다.

5. 시험 결과(Test Results)

Finished product testing, particularly assay, content uniformity and dissolution, should be reviewed. With regard to dissolution, it is important to review dissolution profiles. Validation batches with dissolution profiles not comparable to biobatches indicate non-equivalency of the manufacturing process. Depending on the discriminating nature of the dissolution test, it may also indicate lack of equivalence of the dosage forms made during validation with the biobatch.

최종 제품 시험, 특히 함량, 함량 균일성, 용출 시험을 검토한다. 용출과 관련해서는 용출 프로파일을 검토하는 것이 중요하다. 바이오 배치와 밸리데이션 배치의 용출 프로파일이 유사하지 않으면, 제조 공정이 동등하지 않음을 의미한다. 또한 용출 시험의 변별력에 따라 밸리데이션 배치와 바이오 배치가 동등하지 않음을 의미할 수 있다.

In the review of dissolution test results, it is important to eventually see results very close to 100% dissolution. In some cases, manufacturers will profile the dissolution results only to

the specification. However, if lower, but still acceptable results are obtained (such as 85%), it is important to continue the test. This can be performed by increasing the speed of the apparatus. If a product completely dissolves, yet only results in a value of 85%, it may indicate some problem with the test. Likewise, high dissolution results (115%) also indicate some problem with the test. Obviously, unusual or atypical results should be explained in the validation report.

용출 시험 결과를 검토할 때는 결국 100% 용출률에 매우 근접한 결과를 얻는 것이 중요하다. 용출 시험 결과를 규격에만 맞춰 시험하기도 한다. 하지만 낮아도 적합 수준의 결과(예, 85%)가 나오면, 시험을 계속하는 것이 중요하다. 시험 장치의 속도를 증가시켜 할 수 있다. 제품이 완전히 용해되지만 결과값이 85%에 불과하다면, 시험 방법에 문제가 있다는 의미이다. 마찬가지로 용출 시험 결과가 큰 경우(115%)도 시험 방법에 문제가 있다는 의미이다. 비정상적이거나 특이한 결과를 밸리데이션 보고서에서 충분히 설명해야 한다.

6. 조사/제품 이상(Investigations/Product Failures)

In any process validation exercise, a basic objective is to prove that a process is satisfactory. Unfortunately, some processes are unsatisfactory and may sometimes yield unacceptable results. It is important, therefore, that when the final validation report is reviewed, all results, including failing results, be discussed and evaluated. For example, review of a manufacturing process showed that one of every eight batches manufactured failed content uniformity. Members of the company recognized that the process was unsatisfactory and not validated, but failed to draw this conclusion in the written validation report.

공정 밸리데이션의 기본 목표는 공정이 적절함을 증명하는 것이다. 불행히도 일부 공정은 그렇지 못하며, 때로는 부적합 결과를 낳기도 한다. 그러므로 최종 밸리데이션 보고서를 검토할 때, 부적합 결과를 포함한 모든 결과를 살펴보고 평가하는 것이 중요하다. 일례로 제조 공정을 검토했는데, 8개 배치 마다 1개 배치에서 함량 균일성 부적합이 발견된 적이 있었다. 회사 관계자는 공정에 문제가 있으며 제대로 밸리데이션되지 않았음을 인정했다. 그러나 이러한 결론을 밸리데이션 보고서에 기재하지 않았다.

When reviewing a validation report, the basis for concluding that a process is satisfactory, particularly those with failing results, should be evaluated.

밸리데이션 보고서를 검토할 때는 공정이 적절하다는 결론의 근거(특히 부적합 결과가 발생한 경우)를 평가해야 한다.

7. 현장 검토(Site Review)

A major aspect and possibly the most critical phase of the inspection of process validation is the review of data at the manufacturer. Manufacturers have presented validation reports which appeared to be very complete, however, when data was actually reviewed, failing batches were omitted without justification.

공정 밸리데이션 실사에서 가장 중요하고 핵심이 되는 단계는 제조업체에서 데이터를 검토하는 것이다. 제조업체가 완벽해 보이는 밸리데이션 보고서를 제출하더라도, 데이터를 실제로 검토하면 타당한 이유도 없이 부적합한 배치를 생략한 것이 발견될 수 있다.

Additionally, review the raw data, including analytical raw data, for accuracy. Only through on-site audit or review of data could such situations be identified. Thus, even though a pre-approval inspection is performed, a post-approval inspection providing for a review of validation data is warranted, particularly in those cases in which deficiencies in validation data have been identified.

또한 분석 기초 데이터를 포함하여 기초 데이터의 정확성을 검토한다. 현장 감사나 데이터 검토를 통해서만 그러한 상황을 파악할 수 있다. 그러므로 승인전 실사를 하더라도, 승인후 실사 시에 밸리데이션 데이터를 검토해야 한다. 밸리데이션 데이터에서 결함이 발견된 경우에는 특히 그렇다.