

MHLW 지원 과학 연구

핵심 단계의 디자인 스페이스 및 관리 전략의 수립

QOS(Quality Overall Summary Mock) P2 (예)

2009년 3월

이 문서는 ICH Q8, Q9, Q10 가이드라인의 원칙을 바탕으로 하는 한 가지 방법을 보여 주기 위해 작성되었다. ICH Q8, Q9, Q10의 원칙을 연구 개발 실무에 적용하는 방법을 구체적으로 설명한다. 이 문서는 과학적으로 타당한 강화 방식(디자인 스페이스와 실시간 출하 승인)의 사례를 보여 주는 것이므로, 이 문서의 구조와 스타일 또는 기술적인 내용은 규제 기준이 아니다.

이 문서의 내용이나 이 문서에 기술된 방법 또는 기술적 측면을 부분적으로나 전체적으로 예를 들어 교육 자료 제작에 활용할 수 있으며, 그런 경우에는 출처에 관한 정보를 포함시키기 바란다.

목차

- 2.3.P.1 의약품 조성 및 설명(사쿠라 정, 필름 코팅 정)
Description and Composition of the Drug Product (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)
- 2.3.P.2 개발 경위(사쿠라 정, 필름 코팅 정)
Pharmaceutical Development (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)
- 2.3.P.3 제조(사쿠라 정, 필름 코팅 정)
Manufacture (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)
- 2.3.P.5 의약품의 관리(사쿠라 정, 필름 코팅정)
Control of Drug Product (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)
- 3.2.P.2 개발 경위(사쿠라 정, 필름 코팅 정)
Pharmaceutical Development (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)

과학적으로 타당성이 있는 강화 QbD 방식의 적용 사례를 설명하며, 이 문서의 내용이 규제 기준을 구성하지는 않는다.

연구 책임자

Yukio Hiyama National Institute of Health Sciences

연구자

Ryuta Asada	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
Kimiya Okazaki	Pfizer Japan Inc.
Kazuhiro Ookochi	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Makoto Kikoshi	Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
Tatsuo Koide	National Institute of Health Sciences
Norihito Shimono	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
TetsuhitoTakarada	Mochida Pharmaceutical Plant Co., Ltd.
Nobuyuki Tanaka	Astellas Pharma Inc.
Yoichi Taniguchi	Shionogi & Co., Ltd.
Tamiji Nakanishi	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
Yoshio Nakano	Eli Lilly Japan K.K.
Kazushige Hibi	AstraZeneca K.K.

Hirokazu Matsunaga

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Tetsu Yamada

Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

MODULE 2: COMMON TECHNICAL
DOCUMENT SUMMARIES

Generic name: Amokinol

2.3 QOS(QUALITY OVERALL SUMMARY)

사쿠라 정 (Sakura Tablet)

2.3.P.1 의약품 조성 및 설명(사쿠라 정, 필름 코팅 정)

**Description and Composition of the Drug Product (Sakura Tablet,
Film-coated Tablet)**

사쿠라 정의 조성은 표 2.3.P.1-1과 같다.

표 2.3.P.1-1: 사쿠라 정의 조성

기능	규격	명칭	사쿠라 정 30 mg
주성분	별규	Amokinol	30 mg/tablet (103 mg)
부형제	JP	Calcium hydrogen phosphate hydrate	적량
부형제	JP	D-mannitol	10 mg
붕해제	JP	Sodium starch glycolate	5 mg
윤활제	JP	Magnesium stearate	2 mg
코팅제	JP	HPMC	2.4 mg
광택제	JP	Macrogol 6000	0.3 mg
색소	JP	Titanium oxide	0.3 mg
색소	JPES	Iron sesquioxide	미량

2.3.P.2 개발 경위(사쿠라 정, 필름 코팅 정)

Pharmaceutical Development (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)

2.3.P.2.1 의약품 조성(Composition of Drug Product)

사쿠라 정 의 활성 성분인 아모키놀의 이화학적 특징은 섹션 2.3.S.1.3 "일반 특징"에 정리되어 있다. 아모키놀은 분자량이 450인 중성 화합물이다. 또한 압축 특징이 그리 우수하지 않으므로, 약물 로딩 수준이 큰 경우에는 정제를 일관되게 제조하는데 어려움이 발생할 수 있다.

물에서의 아모키놀 용해도는 20°C에서 0.015 mg/mL이며, 그러므로 이 화합물은 실질적으로 물에 녹지 않는다. FaSSIF(Fasted State Simulated Intestinal Fluid)와 HIF(Human Intestinal Fluids)에서의 아모키놀 용해성은 0.020 mg/mL이다. 그림 2.3.P.2.1-1에 나타난 바와 같이, pH 1~8 범위에서 완충액 250 mL에 용해된 아모키놀의 양은 4 mg이다. 사쿠라 정 의 활성 성분이 30 mg이므로, 아모키놀은 BCS(Biopharmaceutical Classification)에 따라 저용해성 화합물로 분류된다. 아모키놀의 1-옥탄올/물 분배 계수(logD)는 25°C에서 2.6이다. Caco 2 세포막을 이용한 투과성 조사 결과에 근거하여, 아모키놀은 BCS에 따른 고 투과성 화합물로 분류한다.

이러한 결과를 종합할 때, 아모키놀은 BCS 클래스 2 화합물(저 용해성과 고 투과성)로 분류된다.

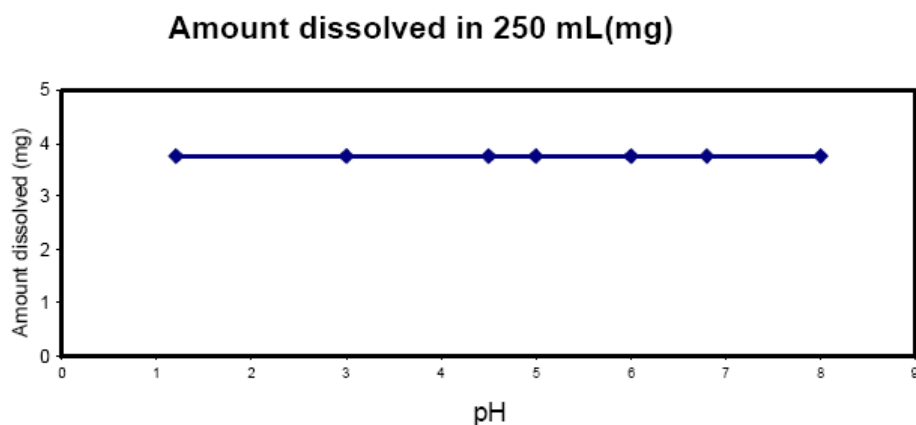


그림 2.3.P.2.1-1: 각종 pH의 완충액에서 아모키놀의 용해성

Calcium hydrogen phosphate hydrate와 D-mannitol을 사쿠라 정 의 희석제로 선택했고,

sodium starch glycolate는 붕해제로, magnesium stearate는 윤활제로 선택했다.

주) 각 첨가제의 선택 이유와 이들의 혼합 시험 결과는 뒤에서 설명한다.
--

2.3.P.2.2 의약품(Drug Product)

1) 의약품 개발 전략

경험에 근거한 기존의 방식과 보다 체계적인 방식(QbD 또는 강화 방식)으로 사쿠라 정을 개발했다. 선행 지식과 제조 경험 이외에도 제품 품질 리스크 관리 및 DOE(design of experiments) 방식을 활용했다. 또한 전체 제품 라이프사이클 동안 사쿠라 정 조성 및 제조 공정의 지속적 품질 개선을 추진할 예정인데, 체계적인 평가를 거쳐 API와 의약품의 CQA(critical quality attributes)와 핵심 단계 파악, 디자인 스페이스 확립, 제조 공정에 대한 높은 수준의 이해를 바탕으로 하는 RTR(real time release)을 추구할 계획이다.

다음 방식에 의거하여 사쿠라 정의 최종 제조 공정과 품질 보증을 위한 관리 전략을 수립했다.

1. TPP(target product profile)의 설정 및 초기 단계 RA(risk assessment)
2. 의약품 조성 및 제조 공정 RA
3. 핵심 단계의 파악, 핵심 단계가 정제의 품질 특성 요소에 미치는 영향의 평가
 - API 입자 크기가 용출 및 체내 흡수에 미치는 영향의 조사
 - 수준 및 윤활 공정의 조사
 - 타정 공정의 조사
 - 주요 요인과 상호작용의 확인
4. 다른 변수가 정제의 품질 특성에 미치는 영향의 평가
 - 블렌딩 공정이 균질성에 미치는 영향의 조사
5. 디자인 스페이스의 평가와 설정
6. 핵심 공정의 RTR(Real Time Release) 평가와 설정
7. 관리 전략 구축 이후의 RA(risk assessment) 검토

상기에서 설명한 방식에 따라 일차 RA에서는 PHA(Preliminary Hazard Analysis)를 실시했으며, 관리 전략 구축 이후의 RA와 제조 공정의 RA 시에는 FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)를 실시했다. 파일럿 스케일에서 제조한 사쿠라 정 개발 결과에 근거하여 실시한 RA 결과에 의하면, API의 입자 크기는 용출에 영향을 미치고 타정 압력이 정제의

경도에 영향을 미쳤을 가능성이 매우 크다고 판단된다. 그러므로 타정을 위한 과립의 블렌딩 공정과 타정 공정을 핵심 단계로 선정했다. 하지만 입자 크기가 정제의 체외 약물 방출과 체내 PK에 영향을 주었으나, 5~50 μm 범위에서는 용출과 체내 흡수가 동등한 것으로 확인되었다. 타정 압력과 관련해서는 타정 압력이 최종 의약품의 품질에 영향을 줄 가능성이 낮은 것으로 나타났다. 그러므로 제조 시에 타정 압력을 관리함으로써 적절한 품질을 유지할 수 있다고 판단되었다. 마지막으로 투입 변수, 공정 파라미터, 그리고 최종 제품 규격의 조합을 통해 사쿠라 정의 디자인 스페이스를 설정했다(그림 2.3.P.2.3-8: 사쿠라 정의 디자인 스페이스 참조).

또한 블렌딩 공정에서 분말 블렌드의 균질성과 타정 공정의 압축력을 모두 모니터하고 관리함으로써 용출, 함량 균일성, 정량 항목은 RTR이 가능하다는 결론을 내렸다. 하지만 앞으로 새로운 제조 라인을 도입한다면, 제조 공정 관리 방법의 적용 여부를 다시 평가할 예정이다. 재평가가 완료될 때까지, 최종 제품의 함량 균일성, 용출 시험, 정량 시험을 실시한다.

제조 공정 산출물의 분석 결과를 통해, 관리 대상 파라미터를 파악했다. 또한 각 파라미터는 제조 스케일과 무관함이 확인되었다. 그러므로 파라미터의 관리만으로도 제조 스케일을 변경할 수 있다는 결론을 내렸다.

2) TPP(Target Product Profile)

의약품 개발 시에 목표로 정했던 제품 프로파일은 표 2.3.P.2.2-1과 같다.

표 2.3.P.2.2-1: 사쿠라 정의 목표 제품 프로파일

함량 및 제형	활성 성분 30 mg을 함유한 즉시 방출형 정제
유효기간 동안 안전성 및 유효성을 보장하기 위한 규격	정량, 제제 균일성(함량 균일성), 용출
설명 및 경도	운송 및 취급을 견딜 수 있는 견고한 정제
성상	환자가 수용하고 복약 기준을 잘 지키는데 도움이 되는 적합한 크기의 필름 코팅 정 활성 성분 30 mg을 함유한 정제의 총 중량은 100 mg이고 직경이 6 mm이다.

3) 일차 RA(Initial Risk Assessment)

섹션 2.3.S.1.3 "공통 특징"의 이화학적 특징과 관련하여, 사쿠라 정 품질의 일차 RA를 실

시했다. 결과는 표 2.3.P.2.2-2와 그림 2.3.P.2.2-1과 같다.

조성 개발에 앞서 실시한 일차 RA에서, 약효 성분 입자 크기와 첨가제 및 수분 함량이 정제의 품질에 영향을 줄 수 있는 공정 투입 요소로 파악되었다.

표 2.3.P.2.2-2: 사쿠라 정의 일차 RA

요소	RA(Risk assessment)
API	낮은 용해성과 높은 투과성 때문에 약효 성분 입자 크기는 체내 성능에 영향을 줄 수 있다.
첨가제	불용성(무기) 첨가제는 용출율에 영향을 줄 수 있다.
	가용성(유기) 첨가제는 압축 공정의 압축 특징에 영향을 줄 수 있다.
	소수성 첨가제(윤활제)는 용출율에 영향을 줄 수 있다.
제조 공정	API는 가수분해를 거치는 것으로 알려져 있으며, 그에 따라 습식 과립 공정을 채택할 수 없다.
	바람직한 함량 균일성을 달성하기 위하여, 블렌딩 공정은 API의 균질한 분포를 보장해야 한다. 과다 블렌딩은 피해야 한다.
	윤활제의 과다 블렌딩은 표면 소수성을 증가시키며, 용출율의 감소로 이어질 수 있다.
	블렌딩 공정 중에 균일성을 관리해야 한다.
	과도한 압축력은 붕해 시간을 증가시키고, 그에 따라 용출율의 감축을 유발할 수 있다.

총 64페이지입니다.

파일 (**Printable PDF**) 구입을 원하시는 분은 gmpeye@hanmail.net으로 연락 주시기 바랍니다.