



Pharmaceutical Development Case Study: "ACE Tablets"

Prepared by CMC-IM Working Group

March 13, 2008

Version 2.0

목차

서문

감사의 글

1. Acetripitan Tablets 의약품 개발 보고서
 - 1.1 서론 및 개요
 - 1.2 목표 제품 프로파일
 - 1.3 조성 및 의약품 제조 방법 선택
 - 1.4 관리 전략
2. 의약품 원료 선정
 - 2.1 약효 성분(Drug Substance)
 - 2.2 첨가제(Excipients)
3. 의약품 조성 개발
 - 3.1. 조성 개발 개요
 - 3.2 용출 시험 방법 개발
 - 3.3. ACE의 생물약제학 및 PK(Biopharmaceutics & Pharmacokinetics)
 - 3.4 프로토타입 조성 및 공정 선택
 - 3.4.A 조성 원료 수준 규정 실험
 - 3.4.B API 입자 크기와 스테아린산마그네슘 상호 작용 실험
 - 3.5 조성 원료 실험 요약
4. 제조 공정 개발
 - 4.1 개요
 - 4.1.A 공정 요약
 - 4.2 공정 최적화 - 블렌딩 공정
 - 4.2.A 블렌드 균질성 분석 방법
 - 4.2.B 블렌드 균질성에 영향을 주는 핵심 파라미터
 - 4.2.C 블렌딩 공정의 스케일업
 - 4.2.D 블렌딩 공정 결론
 - 4.3 공정 최적화 - RC(Roller Compaction) 공정
 - 4.3.A 서론
 - 4.3.B RC 공정의 FMECA(Failure Modes, Effects and Criticality Analysis)
 - 4.3.C RC 및 밀링 단계의 일차 품질 RA(Quality Risk Assessment)(QRA1)
 - 4.3.D 공정 개발
 - 4.3.E DoE-2: RC(Roller Compaction) 반응 표면
 - 4.3.F RC와 밀링 단계의 결론

- 4.3.G 압축 및 밀링 공정의 이차 RA(QRA-2)
- 4.4 공정 최적화 - 윤활 공정(Lubrication Unit Operation)
 - 4.4.A 윤활 블렌딩(Lubrication Blending)
- 4.5 공정 최적화 - 정제 압축 공정(Tablet Compression Unit Operation)
 - 4.5.A 서론
 - 4.5.B 압축 DoE 2
 - 4.5.C 압축 DoE 3
- 4.6 체내 실험
 - 4.6.A 실험 ACEPK0015의 목적
 - 4.6.B 임상 PK 시험(ACEPK0015)
 - 4.6.C 결과
 - 4.6.D ACE 정제의 IVIVC 조사
- 4.7 ACE 정제 제조 공정의 관리 전략 요약
 - 4.7.A 개요
 - 4.7.B 단위 공정 관리 전략
 - 4.7.C 의약품 CQA의 관리
 - 4.7.D 관리 전략 결론
- 5. 용기 마개 시스템
- 6. 미생물학적 특성
- 7. 제조 절차 요약
 - 7.1 ACE 20 mg 정제의 조성
 - 7.2 ACE, IR 정제의 제조 공정 및 공정 관리
 - 7.2.A 공정 흐름도
 - 7.3 제조 공정
 - 7.4 일차 포장
- 8. ACE 정제의 중간제품과 핵심 단계의 관리
 - 8.1 의약품 관리
 - 8.1.A ACE 20 mg 정제의 규격

그림 목차

- 그림 1: 조성 규정 실험에서 각 정제의 표시량%와 목표 정제 중량%
- 그림 2: 고정 압축 압력에서 경도 반응 프로파일
- 그림 3: 목표 정제 경도 설정값 12 kP에서 용출 반응 프로파일
- 그림 4: 목표 정제 경도 12 kP와 10% 약물 로드에서 용출 반응의 등고선도
- 그림 5: 고정 압축 압력에서 중량 %RSD 반응 프로파일
- 그림 6: 고정 압축 압력에서 경도 반응 프로파일
- 그림 7: 고정 압축 압력에서 정제 중량 %RSD의 상호작용 프로파일
- 그림 8: 설정 목표 정제 경도 12 kP에서 용출 등고선도
- 그림 9: ACE 정제의 제조 공정 흐름도
- 그림 10: 블렌드 NIR CV와 정제 함량 균일성 RSD의 상관관계
- 그림 11: 블렌드 균일성 특성요인도
- 그림 12: 블렌드 등고선도
- 그림 13: DoE 블렌딩 실험의 NIR 결과(대표적인 결과)
- 그림 14: 블렌딩 관리 데이터
- 그림 15: RC 및 밀링 프로세스 맵
- 그림 16: RC 및 밀링 단계의 일차 품질 RA(QRA-1)
- 그림 17: 리본 밀도에 미치는 영향의 절반 정규 그림과 ANOVA
- 그림 18: 롤러 압력과 리본 밀도 사이의 관계
- 그림 19: GSA에 대한 영향의 절반 정규 그림과 ANOVA
- 그림 20: 밀 스크린 크기와 밀 속도(600 또는 1200 rpm)가 GSA에 미치는 영향
- 그림 21: 정제 용출에 대한 영향의 절반 정규 그림과 ANOVA
- 그림 22: 1% 스테아린산마그네슘 수준에서 API 입자 크기 및 롤러 압력과 정제 용출율 (30분 시점의 %)의 등고선도
- 그림 23: 1.5% 스테아린산마그네슘 수준에서 API 입자 크기 및 롤러 압력과 정제 용출율 (30분 시점의 %)의 등고선도
- 그림 24: 2% 스테아린산마그네슘 수준에서 API 입자 크기 및 롤러 압력과 정제 용출율 (30분 시점의 %)의 등고선도
- 그림 25: 롤러 압력과 리본 밀도 사이의 선형 관계
- 그림 26: RC와 관련된 파라미터
- 그림 27: 스케일 독립적 관계의 예
- 그림 28: RC 공정: 공정 개발 연구를 통해 확인된 인과관계 요약
- 그림 29: NIR IPC 피드백 루프
- 그림 30: RC 및 밀링 단계의 최종 RA(QRA-2)

- 그림 31: 블렌딩 파라미터가 정제 경도에 미치는 영향
- 그림 32: 블렌딩 파라미터가 약물 방출(30분)에 미치는 영향
- 그림 33: ACE 정제 압축 공정 흐름도
- 그림 34: ACE 압축 단계의 IPO 그림
- 그림 35: 압축력이 정제 경도에 미치는 영향
- 그림 36: 압축력이 정제 용출(15분)에 미치는 영향
- 그림 37: 정제 경도와 용출(15분) 사이의 상관 관계
- 그림 38: 압축력이 정제 용출(30분)에 미치는 영향
- 그림 39: 정제 경도와 용출(30분) 사이의 상관관계
- 그림 40: 봉해 시간과 용출(30분) 사이의 상관관계
- 그림 41: 정제 유형별 용출과 경도의 관계(예)
- 그림 42: 정제 함량 균일성: 6개 정제 배치 가운데 1개 배치의 데이터
- 그림 43: % 목표 중량과 % 표시량
- 그림 44: 검증된 허용 압축 범위
- 그림 45: 1% SLS 방법으로 시험할 때, 총 5개 정제의 평균 용출
- 그림 46: 20 mg ACE IR 종류와 내용 액제의 평균 혈장 농도-시간 프로파일(0-48시간(기하 평균, n = 12))
- 그림 47: ACE 정제 CQA 관리 전략
- 그림 48: 블렌딩 공정 관리 전략
- 그림 49: RC 공정 관리 전략
- 그림 50: 압축 공정 관리 전략

표 목차

- 표 1: 목표 제품 프로파일
- 표 2: 제품 품질에 영향을 줄 가능성이 있는 변수의 파악을 위한 RA(Risk Assessment)
- 표 3: API 특성 요소가 의약품 특성 요소에 미치는 영향
- 표 4: ACE 정제의 첨가제
- 표 5: 첨가제가 의약품 CQA에 미칠 영향
- 표 6: 제제 조성 RA
- 표 7: 단위 공정과 의약품 CQA의 리스크 매트릭스
- 표 8: 블렌딩 공정 파라미터 범위
- 표 9: 블렌딩 공정의 리스크 매트릭스
- 표 10: 스케일업 블렌딩 파라미터 요약
- 표 11: 블렌딩 공정 투입 특성 요소
- 표 12: 관리 대책 구축 이후 블렌딩 공정 리스크 매트릭스
- 표 13: 윤활 공정 변수 목표치
- 표 14: 윤활 공정의 인과관계 매트릭스 리스크 분석
- 표 15: DoE 결과: 충전량과 회전수에 따른 반응으로써 AQL 관찰(기준<25개 성상 결함)
- 표 16: 윤활 공정의 인과관계 매트릭스 리스크 분석
- 표 17: 스케일업 윤활 공정 변수 요약
- 표 18: ACE 압축 단계의 FMEA 분석을 통해 도출된 리스크 요약
- 표 19: 중요 압축 공정 변수와 품질 특성 요소
- 표 20: DoE 2 압축 실험의 조사 대상 공정 파라미터 범위
- 표 21: 경도에 대한 영향 테스트
- 표 22: 15분 용출에 대한 영향 테스트
- 표 23: 30분 용출에 대한 영향 테스트
- 표 24: 분해 시간에 대한 영향 테스트
- 표 25: 압축 공정의 산출물 특성
- 표 26: 투입 변수와 공정 파라미터 범위
- 표 27: 압축 공정 조건(예)
- 표 28: 압축 공정 FMEA 업데이트
- 표 29: 시험 ACECPK00015에 사용된 ACE 20 mg 정제의 조성
- 표 30: ACE 정제 유형별 평균 PK 변수(AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{max} and t_{1/2}), 모두 기하 평균값
- 표 31: 공정 이해 개선에 따라 갱신한 RA(Risk Assessment)
- 표 32: ACE 정제의 전체 디자인 스페이스 요약

표 33: ACE 20 mg 정제의 제조 조성

표 34: 핵심 공정 단계와 관련 중간제품

표 35: ACE 20 mg 정제의 규격

서문

지난 10년 사이 제약 품질 규정은 경험적 프로세스에서 과학과 리스크에 기반을 둔 방식으로 대대적으로 전환되었다. 이 "케이스 스터디"는 FDA와 제약 업계가 21세기의 "바람직한 제약 품질 상태"를 추구하는데 도움이 되는 매우 중요한 문서이다. 이 문서와 다른 유사한 문서를 통해, ICH Q8, Q9, Q10의 원칙을 구축하여 이 새로운 규제 패러다임의 요구 기준을 충족시키는 최선의 방법을 결정할 수 있을 것이다.

이 "케이스 스터디"와 이와 유사한 연구 성과는 업계의 과학/규제 관련자와 세계 각국의 규제 당국 사이의 논의를 위한 토대를 제공한다고 확신한다. 이들 문서는 ICH 패러다임과 규제 당국의 기대 사항을 협의하고 이해할 수 있게 하며, 모든 의약품의 심사와 실사를 포함하여 미래의 규제 프로세스를 위한 적절한 틀을 마련하는데 필수적이다. 이 케이스 스터디는 이 프로세스의 이해를 위한 토대를 제공할 뿐만 아니라, 과학적 경험과 지식 공유의 강화를 통해 새로운 기회를 파악하는데도 도움이 된다.

FDA의 CRADA 파트너인 Conformia, Conformia가 구성한 CMC-IM 실무 그룹, 그리고 이 "ACE 정제 의약품 개발 케이스 스터디"에 기여한 모든 분들에게 감사를 드린다. 현대적인 규제 프로세스를 구축하는데 매우 중요한 문서라고 확신한다. 이 케이스 스터디는 과학적 공조가 FDA의 규제 프로그램 전반에 시너지 효과를 유발하고, 그에 따라 일반 대중에게 더 나은 서비스를 제공할 수 있음을 보여 주는 완벽한 사례라 할 수 있다.

Helen Winkle, Director, Office of Pharmaceutical Sciences, CDER, FDA

감사의 글

이 문서는 업계의 비영리 실무 그룹이 ICH 품질 비전의 추진과 관련된 2가지 영역에 중점을 두어 활동한 성과물이다. 트랙 1) CMC(Chemistry, Manufacturing and Controls), 트랙 2) 정보 관리/지식 관리. 이 CMC-IM 실무 그룹에 참여한 업체는 다음과 같다. Abbott Laboratories (Abbott), AstraZeneca (AZ), Conformia, Eli Lilly and Company (Eli Lilly), GlaxoSmithKline (GSK), IBM Global Business Services (IBM).

CMC-IM 실무 그룹 구성원 가운데 이 문서의 작성에 도움을 주신 다음 분들에게 특별히 감사를 드린다. Liam Feely (Abbott), Ken Cline (Abbott), Steve Laurenz (Abbott) Shuhong Zhang (Abbott), Julie Garren (Abbott), Mike Hannay (AZ), Anna Ahern (AZ) Bryan Mobbs (AZ), John Smart (AZ), Liuda Shtohryn (AZ), John Berridge (Conformia), Vineet Gulati (Conformia), Anjali Kataria (Conformia), Ken Morris (Conformia), Joe Prang (Conformia), Sam Venugopal (Conformia), David Maclaren (Eli Lilly), Jeff Hofer (Eli Lilly), Eric Jensen (Eli Lilly), Lindsay Wylie (GSK), Norma Collinsworth (GSK), Jo Craig (GSK), Vance Novak (GSK), Ray Stevens (GSK), Richard Young (GSK), Dennis Bell (IBM), Marc Weisenberg (IBM), Charlie Honke (IBM).

또한 EFPIA의 Exemplain mock P2 문서는 보다 포괄적인 케이스 스터디를 만든다면 업계와 규제 기관 사이 대화의 특성을 변화시키고 투명성을 높일 수 있으리라고 생각한 계기가 되었다.

Anjali Kataria, Chief Marketing Officer and Founder of Conformia Principal Investigator, FDA-Conformia CRADA

1. Acetriptan Tablets 의약품 개발 보고서

1.1 서론 및 개요

이 보고서는 Acetriptan(ACE) 정제의 의약품 개발 과정을 요약한 것이다. 과학 및 리스크 기반의 제품 및 공정 개발 방식을 강조하여 설명하며, 지식 기반 보고서로써 주요 사항을 정리한다. 관련성이 있는 경우에는 근거 데이터를 적절한 표나 그림으로 요약한다.

과학적 방식의 연구는 목표 제품 프로파일(target product profile)을 정리하여 바람직한 제형 및 성능 특성 요소를 파악하는 것에서 시작한다. 이 목표 제품 프로파일을 바탕으로 CQA(critical quality attributes) 일차 리스트를 만들었다. RA(risk assessment)를 실시하여, CQA에 영향을 줄 가능성이 가장 큰 변수와 단위 공정을 파악했다. 다음에 이를 바탕으로 고 리스크 영역(high risk areas)에 중점을 두어 개발 활동을 추진했다. API의 이화학적 특성에서 시작한 RA(risk assessment)의 결과로, 적절한 조성 및 제조 방법을 파악했다. 조성 개발 시에는 선행 지식과 체계적 실험을 통해 조성 원료 레벨, API 특성 요소, 의약품 품질 특성 요소 사이의 관계를 조사했다. API 입자 크기와 스테아린산마그네슘 농도 사이의 상호 작용을 증명했고, 허용 원료 레벨과 API 입자 크기 범위를 파악했다. 제조 공정 개발 시에는 의약품 품질에 가장 큰 리스크를 미칠 가능성이 있는 단위 공정에 중점을 두었다. 선행 지식, 모델, 외삽, RA(risk assessment) 프로세스를 활용하여, 최종 제품 품질에 영향을 줄 가능성이 있는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 파악했다. 단위 공정별로 실험을 실시하여 투입물 특성 요소, 공정 파라미터, 산출물 특성 요소, 최종 의약품 품질 사이의 관계를 파악하고 규정했다. 최종 제품의 품질을 보장하고 리스크를 경감시키기 위하여, 중간 CQA, 공정 조건, 관리 전략을 정했다. 다음에 체내 실험을 실시하여 조성 및 제조 변수를 비교했다. 이 연구를 통해 용출 시험이 생물약제학적 성능을 예측하는데 뛰어난 것으로 밝혀졌지만, 허용 기준의 수정 필요성도 나타났다. 의약품 개발 활동과 체내 실험 결과를 바탕으로, 강화된 제품 및 공정 이해에 근거하여 조성 원료 레벨 조정, 스케일업, 사업장 이전, "실시간 출하 승인(real time release: RTR)"을 위한 과학 및 리스크 기반 방식과 디자인 스페이스를 제시한다.

총 92페이지입니다.

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