



제16권
3호

1페이지

고유 용출 – 회전 디스크
분석법

4페이지

탈기 용출 미디어: 가열된
공기란 무엇인가?

6페이지

광감 시료에 이상적인
시각을 제공하는
DissoGUARD

7페이지

용출 토론 그룹(DDG)
온라인 미팅

8페이지

사용자의 질문

BRYAN CRIST, AGILENT TECHNOLOGIES, INC. 의약 학술 부서 담당자

고유 용출 – 회전 디스크 분석법

혁신적인 의약품이든 일반적으로 설계된 의약품이든 의약품 개발 과정을 거치면서, 고유 용출은 일정한 미디어 pH, 온도 및 표면에 대비하여 용출 속도의 측면에서 유효 성분(API)에 대한 주요 정보를 제공합니다. 생물약제학 분류 체계(BCS)¹가 약물의 용해도와 침투 특성에 대한 중요 정보를 제공하지만, 고유 용출 속도는 약물의 표면에 대비하여 약물 용해도의 특성을 자세히 규명하는 데 도움을 줍니다. 용출 속도는 일반적으로 단위 시간 당 용출 미디어에 나타나는 용질의 질량으로 표현됩니다. 또한 용출 속도는 순수 약물의 표면에 대해 정규화되고 최종적으로 용출 속도 상수($\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 으로 표현)를 제공하기 때문에 용출 흐름으로 표현되기도 합니다.

API에 대한 이 정보는 다양한 방법으로 표면을 변경하여 정제에 가진 최적의 생리적 효과를 달성함으로써 예컨대 용출 프로세스를 최적화하기 위한 정당성(justification)을 제공하여 제품 개발 프로세스에 도움을 줍니다. 일반적으로, $0.1\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 미만의 고유 속도를 가진 약물은 용출 속도가 제한될 수 있지만, $1\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 이상의 고유 속도를 가진 약물은 용출 속도 문제에 제한받지 않을 수 있습니다.



일반적으로 고유 용출 속도는 분해되지 않은 디스크를 얻기 위해 고압에서 특수 제작된 펀치와 다이 시스템을 사용하여 순수 API를 가압함으로써 확인됩니다. 이 프로세스는 고유 용출 프로필에서 외부적 간섭을 피하기 위해 결합제나 윤활제와 같은 부형제를 추가하지 않고 수행됩니다. 그런 다음 용출 용기 안에 약물을 담고 있는 다이를 고정하는 특수 수신부 샤프트로 디스크/다이 어셈블리가 전달됩니다. 그 다음 생체내 위장 조건에 맞게 약물의 용해를 위해 디스크가 미디어에서 고속으로 회전합니다. 테스트 동안에 시료를 주기적으로 취하여 일정한 표면적으로 약물의 선형 방출을 검증하며, 선형 방출 함수의 기울기는 $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 로 표현되는 실제 용출 속도 상수입니다.

또한 고유 속도 상수는 결정도, 다형성, 수화 및 용매화와 같은 API의 물리적 상태에 대한 정보 이외에 API 제조의 일관성에 대한 물리적 특성 정보도 제공합니다.

다음 정보는 US 약전<1087> 겉보기 고유 용출(Apparent Intrinsic Dissolution)² 장에 기술된 대로 고유 용출 테스트를 수행하는 실용적인 접근 방법을 제공하며, 회전 디스크 분석법(Woods Apparatus로 알려짐)을 이용하여 고유 용출 테스트의 실천에 대해 설명합니다.

준비

고유 테스트를 수행하려면, 장치 구성 요소가 그림 1에 나오는 것처럼 고려되어야 합니다. 최적의 결과를 위해 좁은 표면에 패인 곳이 없도록 표면 플레이트를 마무리해야 합니다. 펀치/표면 플레이트는 스테인리스강이 아닌 경화강으로 제작되며, 보통 녹을 방지하기 위해 기름막을 칠해 보관합니다. 테스트하기 전에 기름을 제거해야 합니다. 다이에는 테스트 후 제거하기 어려운 경우 펀치를 제거하기 위한 구멍이 있습니다.

용출 장치 이외에도 분석가는 정확한 압력계가 달린 벤치탑 프레스뿐 아니라 보안경, 분석 저울 및 계량 액세서리가 필요합니다.



그림 1. 고유 용출 회전 디스크 구성 요소

압축물을 준비하기 전에(다이 내강 안에서 가압된 API 침전물), 최적의 결과를 위해 다이, 펀치 및 샤프트를 37.0°C 로 예열하여 용출 미디어에 배치할 때 온도 강하를 방지하는 것이 좋습니다. 다음으로, 세 개의 스테인리스강 나사를 이용해 다이를 표면 플레이트에 조이고 API 무게를 측정합니다. 테스트 동안에 모든 약물을 용해할 필요가 없습니다. 실제로, 테스트 내내 성형을 유지하기 위해 용해된 첫 10%의 약물만 조사합니다. 그 이상에서는 미디어가 압축물에 흡수되고 결과적으로 약물이 고갈되기 때문에 방출 속도가 비선형이 됩니다. 따라서 20mg의 선형 방출을 원하는 경우, 다이 내강에 200mg의 API를 추가합니다.

중량을 측정한 후, 펀치를 다이 내강에 삽입하고, 다이 내강을 포함하고 있는 표면 플레이트, API 및 펀치를 압력계가 달린 적절한 실험실 프레스에 배치합니다. 초기 테스트의 경우, USP는 2,175PSI(150Bar)와 등가인 15MPa(메가파스칼)의 압력을 가하도록 권장합니다. 압축 밀도를 고정하기 위해 약 1분 동안 압력을 일정하게 유지합니다. 과도한 압력은 결정 상태에 변화를 가져올 수 있어 피해야 합니다. 모든 API는 다양한 물리적 성질을 가지며, 대체 압력을 사용할 경우 일관된 결과를 확보하기 위해 평가를 거쳐야 합니다. 압축이 완료되면, 프레스에서 어셈블리를 제거하고, 다이 내강을 표면 플레이트에서 풀고 펀치를 제자리에 둔 상태에서 홀더(샤프트)에 조립합니다. 고유 장치의 구성 요소는 그림 2에 나와 있습니다.

테스트를 준비하려면, USP 바스켓 또는 패들 샤프트가 제거된 용출 기구를 설정해야 합니다. 높이는 고유 높이 설정 게이지로 용기 바닥에서 3.8cm(1.5인치) 지점에 사전 설정되어야 합니다. 미디어를 철저히 탈기하고 37.0°C 로 예열해야 합니다.

고유 다이가 있는 샤프트 홀더가 제자리에 놓고 용기에서 올라가면 일반적으로 500 ~ 1000mL 사이로 필요한 양의 미디어를 주입합니다. 미디어가 37.0°C에서 안정화되면, 고유 장치를 미디어로 내리고 타이머를 시작한 다음 즉시 250rpm 정도로 회전을 시작합니다. 압축물 표면에 거품이 형성되지 않았는지 확인하고, 거품이 존재할 경우, 샤프트를 두드려 제거합니다.

테스트와 시료 채취를 계속하며 채취량은 한번의 실행에서 최소 5개입니다. 최초 시험을 실행하는 경우, 최종적으로 고유 속도가 결정될 때까지 여러 지점에서 뽑아낼 수 있지만, 후속 실행에서는 약물의 첫 10%만 용해시킵니다.

시료는 USP <711> 샘플링 지침에 따라 뽑아내 여과해야 합니다. 시료가 얻어지면, 해당 약물에 대해 규정된 분석 결정에 맞는 UV 또는 HPLC 분석법으로 측정할 수 있습니다. 결과가 계산되고 이전 시료의 분석물질과 부피 손실이 보정됩니다. 시료 농도는 시간과 표면적에 대해 mg/min/cm²로 보고됩니다. 선의 기울기는 고유 용출 속도 상수입니다.

테스트 후, 미디어에서 장치를 제거하고 즉시 깨끗한 물로 세척하십시오. 필요에 따라 구멍을 통해 로드를 이용해 다이에서 펀치를 제거하고 철저히 행굽니다. 즉시 건조시키고, 녹을 방지하기 위해 펀치와 표면 플레이트에 중성 기계유를 바릅니다. 모든 구성 요소를 깨끗하고 건조하게 보호되는 구역에 보관합니다.

애질런트는 고유 분석법에 대한 비디오도 제공하며 다음 사이트에서 찾을 수 있습니다. <https://www.agilent.com/en-us/products/dissolution/accessories/intrinsic-dissolution-accessory/intrinsic-dissolution-video>

고유 용출 기구

설명	부품 번호
고유 용출 기구, 0.5cm ² 노출 표면적, 펀치, 샤프트 및 홀더 포함, 7000E/7010, 708-DS, 705-DS용*	12-4101
고유 용출 기구, 0.125cm ² 노출 표면적*	12-4110
고유 다이, 0.5cm ² 노출 표면적	12-4120
펀치	12-4140
샤프트와 다이 홀더만, 고유 용출용	12-4150
표면 플레이트, 고유 용출용	12-4130

*표면 플레이트는 별도 판매. 테스트를 위해 하나의 플레이트만 필요.

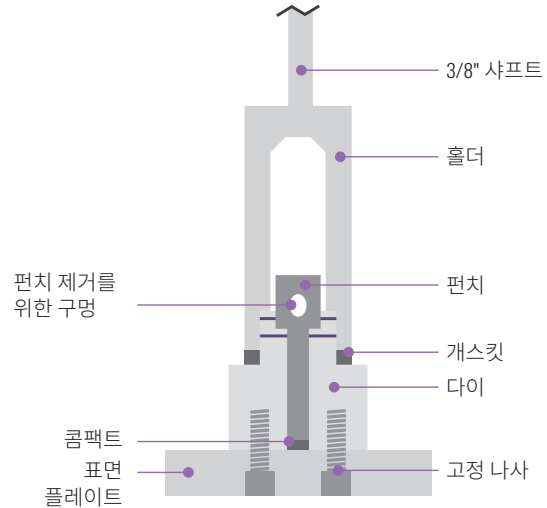


그림 2. 고유 장치의 구성 요소

참조 문헌

- Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R., A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification (바이오 의약품 분류를 위한 이론적 기준): The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability (생체의 약물 용출과 생체내 생물학적 이용 가능성의 상관관계), Pharmaceutical Research 1995, Vol. 12, No. 3.
- USP <1087> Apparent Intrinsic Dissolution – Dissolution Procedures for Rotating Disk and Stationary Disk (USP <1087> 겉보기 고유 용출 - 회전 디스크 및 고정 디스크의 용출 절차), US Pharmacopeia 38, Rockville, MD, 2015.

BRYAN CRIST, AGILENT TECHNOLOGIES, INC. 의약 학술 부서 담당자

탈기 용출 미디어: 가열된 공기의 모든 것

탈기는 용출 미디어로부터 과도하게 용해된 기체(주로 공기)를 제거하기 위한 제어 과정입니다. 기체의 법칙은 공기가 37.0°C의 수용액에서 실온보다 덜 용해된다고 규정합니다. 따라서 미디어를 가열하면 일반적인 현상으로 용출 환경에서 가열로 인해 용액에서 기체가 나갈 때 표면에 거품이 관찰될 수 있습니다. 용출 테스트 전에 미디어에서 공기가 제거되면, 테스트 중에 거품 현상이 관찰되지 않고, 용출 환경이 보존되며 용출 과정에서 거품으로 인한 영향을 받지 않습니다.

미디어의 거품 형성은 의약품에 막대한 영향을 주거나 전혀 주지 않을 수도 있습니다. 어떤 의약품이 용해된 기체에 민감한지 어떻게 알 수 있을까요? 용출 분석법 개발과 의약품에 따라 검증을 통해 평가되어야 합니다. 일부 패들 방법은 난류 증가로 인해 더 빠른 용출 속도를 나타낼 수 있으며, 역으로 바스켓은 때때로 바스켓을 통과하는 흐름이 막히기 때문에 더 낮은 용출 속도를 보여줄 수 있습니다. 이는 일반적으로 용출 환경 내에서 거품의 물리적 영향으로 인한 것이며, 그 효과는 연구를 통해서만 이해될 수 있습니다.

대부분의 모노그래프는 심지어 용해된 기체에 의해 영향을 받는 물질이더라도 특별히 미디어의 탈기를 요구하지 않습니다. 왜 그럴까요? 모노그래프가 필터 브랜드, HPLC 컬럼, 폐기할 미디어의 양 등과 같은 목록을 작성하지 않은 것과 동일한 이유로, 즉, 이는 분석법 개발과 검증 과정의 일부이며, USP 분석법이 의도한 목적에 적합한지 확인하기 위해 최종 사용자 환경에서 검증되어야 하기 때문입니다.

이 영향을 평가할 책임은 USP <711> Dissolution(용출) 장에서 확인할 수 있습니다. 여기서, 용출 미디어에 대한 참고사항은 "용해된 기체는 거품을 형성시켜, 테스트 결과가 바뀔 수 있다. 용해된 기체가 용출 결과에 영향을 줄 경우 테스트 전에 용해된 기체를 제거해야 한다."라고 명시하고 있습니다.¹

즉시 만들 수 있는 용출 환경은 세 가지 품목으로만 이루어집니다. 용기, 미디어 및 교반기. 유리 용기의 내부 표면은 균일하고 매끄럽게 마무리되어 있어야 합니다. 패들 기구에 비분해 제제를 이용한 일반 용출 테스트 중에, 용해되지 않은 약물은 대개 원심력 운동으로 용기 주변을 순환하며, 유리 표면을 따라 미끄러지고 때때로 회전 중심에서 용기 바닥에 가라앉아 원뿔 모양을 형성합니다. 이 현상은 용기를 내려다 보며 용기 내부 표면 근처의 입자를 확인하면 용출 초기 단계에 쉽게 관찰할 수 있습니다. 용기의 내부 표면이 거품으로 덮여 있는 경우, 유리와의 접촉면에 상당한 양의 난류가 존재하여, 활성 약물 입자가 거품이 방해하는 가상의 경로를 따라 이동할 때 그 표면이 더 빠르게 부식됩니다. 이 문제의 해결책은 거품으로 덮인 패들입니다. 표면적의 증가에 따라 교반 작용이 더욱 강해지기 때문입니다. 이러한 두 가지 물리적 힘은 용기 내 전체 교반 작용을 증가시키고 용출 속도를 크게 높이기에 충분합니다. 30분 안에 85% 이상이 용해된 단일 한도를 가진 속박성 제형에 대한 용출 테스트에서 이러한 결과를 쉽게 이해할 수 있습니다. 효능 이하의 제품이 제조되고 거품으로 덮인 용기에서 테스트될 경우 기준 통과처럼 보여 유통될 수 있습니다.

화학자로서 당사의 일은 검증되고 승인된 분석법과 절차로 테스트하고 궁극적으로 사양에 적합하지 않은 제품이 유통되지 않도록 하는 것입니다. 간단히 말해서, 당사의 일은 제품이 통과되도록 돕는 것이 아니라 제품의 품질을 보증하는 것이며, 이는 분석법을 올바르게 제공할 때만 이루어질 수 있습니다.

간단한 탈기 절차

Millipore Sterivac™ GP20 진공 여과 장치의 도움으로, 2 USP 권장 기법을 이용한 용출 미디어의 탈기가 수분 안에 이루어질 수 있습니다. 이 필터는 가열 교환판, 습기 트랩을 가진 진공 소스, 저압 진공을 견디도록 제작된 두 개의 준비 용기 그리고 당연히 Sterivac™ 필터가 필요합니다. 탈기 기법은 안전을 위해 창틀을 내린 상태의 실험실 품 후드(fume hood)에서 수행되어야 합니다.

진공 필터 설정은 Sterivac™ 필터로 업스트림을 따라 진공 소스에 최대한 가깝게 진공 습기 트랩을 제공하여, Inlet이 소스 미디어에 연결되고, Outlet은 습기 트랩에 연결됩니다. 필터의 바닥에는 개스킷이 있으며, 내진공성 수집 용기의 맨 위에 장착되어야 합니다. 수집 용기의 입구가 너무 클 경우에는 마개 안의 작은 깔대기에 연결할 수 있습니다.

먼저, 테스트 방법의 요구에 따라 미디어를 준비하고 필요할 경우 pH를 조절합니다. USP의 지침대로 미디어를 41.0°C로 가열한 다음 필터를 통해 미디어를 진공 여과합니다. 필터 장치는 최대 8개의 개별 필터를 갖추고 있어서 여과 표면적을 크게 높입니다. 미디어가 필터를 통과하면 추가로 5분 동안 진공을 유지합니다. 필터를 제거하고 미디어의 pH를 다시 확인한 다음 필요할 경우 부피를 조절합니다. 이제 철저히 탈기되고 사용할 준비가 되었습니다.

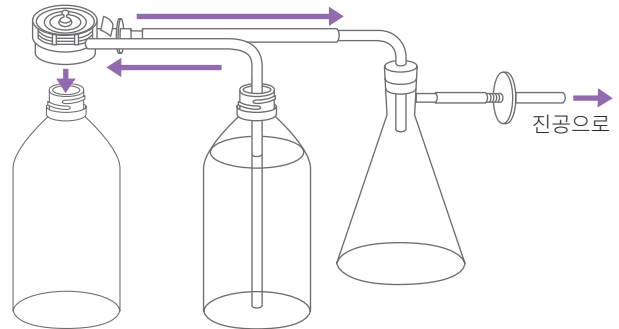


그림 3. 진공 라인을 설정합니다. 인라인 필터(Millex®-FG₅₀ 장치)와 진공 트랩을 사용하여 습기 침투를 막을 수 있습니다. 진공 튜브의 말단은 파란색 튜브 어댑터에 연결합니다. 진공을 켭니다. 진공은 모든 액체가 처리될 때까지 유지되어야 합니다

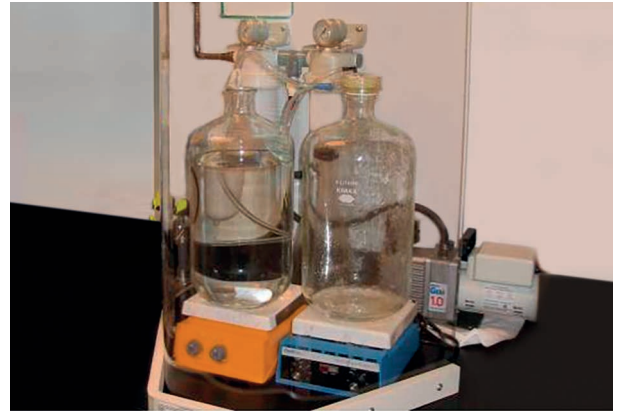


그림 4. USP에 따른 일반적인 실험실 탈기 설정

참조 문헌

1. US 약전 물리적 테스트 <711> 용출, USP 38, 2015
2. Millipore Technical Publication P35904, Rev. D, 5/2003; Sterivac™은 Millipore Corporation의 등록 상표입니다.

DAN SPISAK, AGILENT TECHNOLOGIES, INC.의 용출 제품 담당자

광감 시료에 이상적인 시각을 제공하는 DISSOGUARD

“시각적 관찰은 종종 가변성의 원인을 이해하고 용출 테스트 자체가 가변성의 원인이 되는지 파악하는 데 도움이 됩니다.” -USP <1092>에서 발췌



그림 5. dissoGUARD는 편리하게 708-DS 아래 배치되어 각각의 용기를 보여줍니다

위에 USP General Chapter <1092>의 내용이 완전히 이해된다 하더라도 용출 기구 앞에서 전체 테스트를 관찰할 시간이 있는 사람이 있을까요? 속박성 제품의 경우라도 약간 비현실적이지만, 장시간 방출 분석법의 경우, 완전히 적용 불가능합니다. 대부분의 제품에 대해 용량 주입이나 샘플링 같은 예측 가능한 순간은 쉽게 관찰됩니다.

그러나 예측하기 약간 더 어려운 순간들도 있고 실행 중 다양한 시점에 발생할 수 있습니다. 비정상 방출 패턴이나 분해, 캡슐 셸의 개방 등이 여기에 해당합니다. 추가적인 보호나 특수 조명이 필요한 광민감 제품은 빛에 노출될 때 분해를 보이므로 용출 용기의 노출을 추가로 제한해야 합니다.

BRYAN CRIST, AGILENT TECHNOLOGIES, INC.의 의약 학술 부서 담당자

용출 토론 그룹(DDG) 온라인 미팅

dissoGUARD 용출 감시 시스템은 이러한 상황에서 중요한 증거를 수집하는 데 도움이 되는 주요 기능을 가지고 있습니다. 개별적인 카메라 캡처 비디오를 실행하여 주요 매개변수를 모니터링할 뿐만 동적 LED는 개별 용기에 빛을 비춥니다. 이러한 적응형 제어는 흰색 또는 적색 조명을 이용해 프로그램할 수 있습니다. 옵션으로 설치가 쉬운 배스 쉴드는 광민감 응용 작업에 이상적인 솔루션을 제공합니다. 이제 용기마다 비디오를 녹화하는 매 순간마다 기구를 완벽하게 감출 수 있습니다.



그림 6. dissoGUARD 배스 쉴드

dissoGUARD 및 전체 스펙트럼 능력에 대해 [애질런트 용출 디지털 소스북](#)에서 자세히 알아보세요. 사용자에게 맞춘 시스템의 데모를 위해서는 dissolution.hotline@agilent.com에서 용출 핫라인에 문의하십시오. 지금 실험실에 dissoGUARD를 배치하시고 여태 모르고 있던 것을 확인해 보십시오!

DDG 온라인 미팅은 2011년 이후 분기마다 열리며, 지금까지 22회를 개최했습니다. 이 미팅은 유명한 DDG 사이트를 확장하여 전 세계 용출 분석가를 위한 게시판을 유지해 왔습니다. DDG는 용출 테스트 및 관련 화학 분석을 개발, 검증 및 수행하는 측면에서 제약 산업의 분석가들이 일상적으로 직면하는 실제적인 문제를 논의하기 위한 무료 포럼을 제공합니다.

DDG의 온라인 주제는 일반적으로 일년 내내 약물 방출 및 용출 테스트에서 이슈가 되는 최신 동향을 다룹니다. 인기 있는 주제의 몇 가지 예: *용출 미디어의 탈가: 가열된 공기의 모든 것*, *용출 SOP: Do What You Say and Say What You Do(말과 행동의 일치)* 및 가장 최신의 *USP <1092>*, *용출 자동화의 영향*.

애질런트 사회자 Bryan Crist와 초대된 패널리스트가 함께 참여한 모두 22개의 세션이 기록되었습니다. 향후 미팅과 기록된 세션에 대한 액세스를 위한 등록은 DDG 사이트 www.dissolution.com에서 직접 접속할 수 있으며; DDG는 <http://dissolution.chem.agilent.com/>에서 Agilent Dissolution Exchange를 방문하여 접속할 수도 있습니다. DDG는 Agilent Technologies, Inc.가 후원하며, 곧 만나 뵙기를 바랍니다!

사용자의 질문

당사는 응용이나 기기 자체에 대한 의견을 계속 구하고 있습니다. 다음은 사용자가 관심을 가질 수 있는 질의 응답 내용입니다.

질문: USP 표준 분해 바스켓은 또한 스테인레스강 커버와 함께 사용할 수 있음을 알고 있습니다. 커버의 목적은 무엇이며, 바스켓 위에 커버를 부착하고 제품을 테스트할 수 있습니까?

답변: SS 와이어 커버는 USP <701> 분해 장에서 단단한 젤라틴 캡슐의 분해를 위해 언급되었습니다. 그 이유는 캡슐에 디스크가 일반적으로 사용되지 않기 때문이며, 이 커버는 바스켓 상단이 잠길 때 캡슐이 떨어져 흘러 나가지 않도록 보호합니다.

질문: 용출 장비의 장기 보관 요구사항에 대해 궁금합니다. 실험실을 이전하고 있습니다. 이에 특정한 절차가 있습니까?

답변: 수조를 배수하는 것 이외에도 용출 기구의 표면 및 관련 샘플링 장치를 깨끗하고 적신 천으로 문질러 닦고 건조시켜야 합니다. 이렇게 하면 장기 보관 시 부식을 유발할 수 있는 버퍼 시약이나 산이 남지 않습니다.

모든 샘플링 라인은 정화된 물로 잘 헹구고 씻어 내야 합니다. Full Flow 필터는 샘플링 캐놀라에서 제거해야 합니다. 기구를 시료 수집기에 연결하는 튜브는 퍼지 후 분리해서 조류나 곰팡이 생장을 촉진할 수 있는 습기가 남지 않도록 건조시켜야 합니다. 재조립을 위해 모든 튜브와 구성 요소를 함께 보관하십시오.

수조도 헹구고 배수해야 하며, 순환기 튜브를 분리해 건조시킬 수 있습니다. 모든 용기, 샤프트 및 바스켓이 깨끗하고 건조되었는지 확인합니다. 기기는 제어된 온도와 습도에 보관해야 하며, 습기와 먼지를 차단하기 위해 차단막으로 감아 두어야 합니다.

애질런트 용출 솔루션에 대한 자세한 정보는 다음 웹사이트를 참조하십시오.

www.agilent.com/chem/dissolution

연락처

dissolution.hotline@agilent.com

실용 솔루션 뉴스레터 구독

www.agilent.com/chem/practical_solutions

이 정보는 사전 공지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2016
2016년 7월 25일 한국에서 인쇄
5991-7169K0

서울시 용산구 한남대로 98, 일신빌딩 4층 우)04418
한국애질런트테크놀로지스(주) 생명과학/화학분석 사업부
고객지원센터 080-004-5090 www.agilent.co.kr

16.2 기사 ADDRESSING DISSOLUTION COMPLIANCE THROUGH AGILENT LEARNING RESOURCES(애질런트 학습 리소스를 이용한 용출 규제준수 문제 해결)에 대한 수정 사항

해당 섹션 내: 업계를 위한 FDA 지침 초안: BCS 1종 및 3종 의약품용 용출 테스트 및 사양 설정

원문:

또한, 85분 이내에 85% 이상의 방출이 이루어지는 일부 의약품에 대해 분해 테스트의 활용 가능성을 논의합니다.

수정:

또한, 15분 이내에 85% 이상의 방출이 이루어지는 일부 의약품에 대해 분해 테스트의 활용 가능성을 논의합니다.