AGILENT TECHNOLOGIES
실용 솔루션 뉴스레터

제17권
4호

1페이지
크게 향상된
400-DS의 성능

2페이지
새로운 도전을 받아들이세요:
280-DS MQS와 함께 효율적인
업무를 하세요

3페이지
규제준수 요건 최신 상태로
유지: Dissolution Workstation
Software Update

5페이지
츄어블(Chewable) 정제 용출 시험

6페이지
사용자의 질문

7페이지
새로운 용출 소스북 지금 이용 가능

ALLAN LITTLE, 용출 부서 마케팅 책임자

# 크게 향상된 400-DS의 성능

USP Apparatus 7의 상하 왕복형 설계에 기반을 둔 Agilent 400-DS 기기는 5mL 또는 10mL 부피의 샘플셀을 사용하므로 3mL 수준의 소량 용출도 가능케 합니다. 이 독창적인 설계는 13구 실험기기와 내장형 자동시료주입기(autosampler)를 포함합니다. 이 기기에서 테스트된 많은 제품들은 매우 긴 테스트 주기(며칠, 몇 주 심지어 몇 개월까지)를 가지고 있습니다. 따라서 기기는 심지어 용매 사용 시에도 증발로 인한 손실을 최소화하기 위한 밀폐형 시스템으로 되어 있습니다. 멀티 포트 밸브는 하나의 테스트에서 최대 5가지 매질을 사용할 수 있도록 합니다. 지정된 시간 간격으로 전체 또는 일부 매질 변경이 가능하므로, 사용된 매질의 총 부피를 샘플셀보다 크게 유지할 수 있습니다. 각 간격마다 배출된 누적량에 기반하여 배출 곡선이 작성됩니다.

Agilent 400-DS Dissolution Apparatus 7

Agilent Technologies

애질런트는 선택된 용매의 100%가 매질로 사용될 수 있도록 하는 추가 안전 조치를 비롯해 400-DS의 여러 기능을 강화했습니다. 또한 작업자의 안전을 위해 하드웨어와 소프트웨어 업데이트도 단행했습니다.

용매를 사용하는 400-DS의 사용자들은 기기를 업데이트하실 것을 권장해드립니다. 더 자세한 내용은 애질런트 담당자에게 문의하십시오.

400-DS에 대한 자세한 정보:
www.agilent.com/chem/400-ds

---

DAN SPISAK, 용출 부서 제품 매니저

# 새로운 도전을 받아들이세요: 280-DS MQS와 함께 효율적인 업무를 하세요

*ef·fi·cient /a'fiSHant/ adj. - (특히 시스템 또는 기계) 노력 또는 비용의 낭비를 최소화하면서 최대한의 생산성을 성취하는 것.*

위의 정의는 Agilent 280-DS Mechanical Qualification System(MQS)이 최소한의 비용으로 용출 실험실의 잠재력을 최대한 끌어내는 과정에 대한 설명이라 할 수 있습니다.

### 시스템인가 기계인가?

기술적으로 볼 때, 280-DS MQS는 시스템이자 기계입니다. "기계"의 정의에 맞는 부분은 인위적이 아닌 자동화 방식으로 물리적 파라미터를 측정하여 정확성을 개선하는 모듈이 2개 포함되어 있습니다. 규제준수에 유리한 소프트웨어와 함께 사용될 때, "시스템"은 보다 체계화된 방식(즉, 각 용출 장치의 데이터는 데이터베이스 내에서 고유의 챕터 보유)으로 데이터를 캡처합니다. 이는 (조사 또는 감사를 위한) 데이터 조회를 가능케하며 전례없는 수준으로 개선되었습니다.

Agilent 280-DS Vessel Module

### 생산성 최대화 ...

생산성은 어떻게 측정되나요? 생산성은 정해진 시간 내에 얼마나 많은 것을 성취할 수 있는가로 결정됩니다. 280-DS MQS는 다른 기기에 비해 훨씬 짧은 시간(각 패들 또는 배스킷당 최소한 15분 더 적게 소요) 안에 용출 장치를 대상으로 적격성 평가를 완료할 수 있는 길을 제공합니다. 시스템이 소프트웨어 기반이므로 기록의 생성과 검토도 한층 쉽습니다. 사실상 측정이 끝나는 순간 최종 정량 보고서도 완성이 됩니다.

280-DS MQS는 일상적인 조사 과정도 개선합니다. 이 장치는 1~2분만에(1개의 vessel 위치당) 물리적 문제를 파악하거나 해결할 수 있습니다. 280-DS MQS를 선택하시면 더이상 기기에 신경쓸 필요 없이 원하는 제형의 용출에 집중할 수 있습니다.

### ... 노력과 비용 낭비 최소화

280-DS MQS는 측정을 간소화하고 분석 변동성을 제거하기 위해 설계되었습니다. 이 설계는 지속적인 성능 모니터링을 가능하게 하며, 일관된 기술을 제공합니다. 각 적격성 평가에 투입되는 준비와 완료 기간은 최소한으로 줄어들었습니다. 현재 적격성 평가에 얼마나 많은 시간과 에너지를 소모합니까? 280-DS MQS가 귀하의 실험실에 제공할 수 있는 이점에 대해 정확히 알아보시려면 agilent.com에

접속하여
Agilent 280-DS MQS Cost Savings Calculator에 해당 파라미터를 입력하십시오. 이 도구를 이용해 실제 절약되는 부분을 알 수 있고, 적격성 평가 스케줄을 다시 검토함으로써 용출 적격성 평가를 재정의하는 기회를 누릴 수 있습니다.

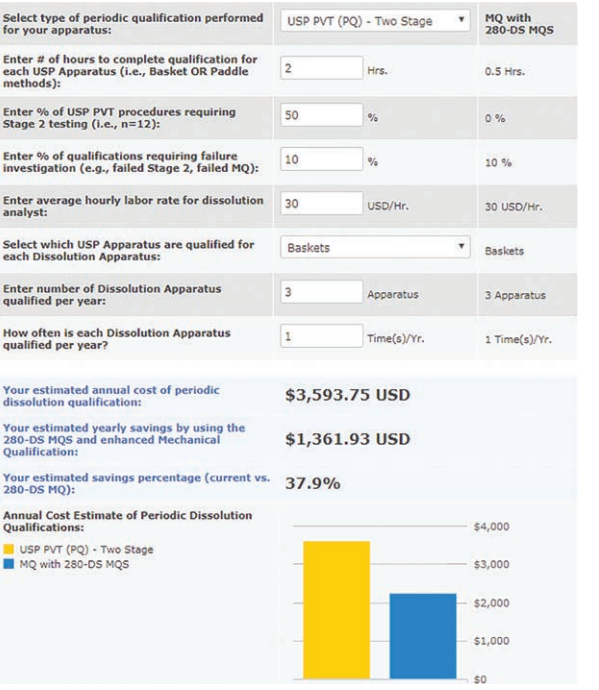
280-DS MQS에 대한 보다 자세한 내용은 애질런트 담당자에게 문의해 주시기 바랍니다. 용출 적격성 평가에 관해 도움을 받으시려면, 언제든 Dissolution Hotline으로 연락하시면 됩니다 dissolution.hotline@agilent.com

**280-DS MQS에 대한 자세한 정보**

제품 웹사이트: www.agilent.com/chem/280-ds

비용 계산기: www.agilent.com/chem/280-ds-calculator

브로셔: www.agilent.com/chem/280-ds-brochure




280-DS Mechanical Qualification 시스템 비용 절약 계산기

DAN SPISAK, 용출 부서 제품 매니저

# 규제준수 요건 최신 상태로 유지: DISSOLUTION WORKSTATION SOFTWARE UPDATE

규제준수가 중요하다는 것은 모두가 아는 상식입니다. 최근 규제 기관이 제시한 가이드를 보면 기술 발전과 더불어 제약 실험실들의 데이터 수집 도구 및 절차도 그에 맞게 발전해야 함을 명시하고 있습니다. 전반적인 규제 관련 논의에서 간혹 용출 데이터는 간과되는 경우가 있습니다. 단지 시료 전처리 과정에 불과하기 때문이 아닐까요? 이 소홀한 태도는 실패 원인을 찾을 때나 감사 상황에서 문제를 일으킬 수 있습니다.

애질런트의 용출 워크스테이션 소프트웨어는 엄격한 제약 실험실 환경에서도 일관되게 철저한 성능을 보장합니다. 본 제품은 전 세계의 품질 및 규제준수 부서들의 대내외적인 평가 및 검증을 거쳤습니다.

그리고 언제나 그러한 상황에서 규제준수를 용이하게 하는 것으로 평가되었습니다. 그리고 끊임없이 변화하는 전자 데이터 캡처와 기록 보존 방식에 대비해 우수한 성능과 사용의 용이성을 위해 다시 한 번 업데이트가 단행되었습니다. 최신 버전:

- Microsoft Windows 10 운영 체제 사용 가능
- 708-DS Dissolution Apparatus 원격 지원 기능 포함
- 개별 적합성 인증서 액세서리로 직접 연결
- 시간 간격 자동 계산
- 한층 향상된 보고서 필터링 기준 포함

21 CFR Part 11 규제 요건에 부합하는 소프트웨어가 없을 경우 용출 워크스테이션에서 필요한 도구를 선택하여 용출 시스템, 분석법, 데이터를 관리할 수 있으며, 이는 전 세계 규제 기관에서 권장하는 방식입니다. 모든 전자 실험실 시스템이 최신 관행을 따르고 최신 소프트웨어 솔루션을 갖추도록 하십시오.

용출 워크스테이션 소프트웨어가 어떻게 귀하의 필요 요건을 충족시킬 수 있는지 더 알아보시려면 애질런트에 문의하시거나 아래의 사이트를 방문하십시오: www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution_sourcebook/index.php#/21

애질런트 용출 워크스테이션 소프트웨어

## 21 CFR PART 11 분석

소프트웨어의 기술적 제어에 더해 사용자의 조직은 비기술적 요건을 위한 절차적 제어 수단인 표준 작업 절차서(SOP)를 수립해야 합니다. 예를 들어, 내부 감사 프로그램 같은 관리 절차를 수립하여 시스템 사용자가 해당 SOP에 따라 작업하도록 해야 합니다. 21 CFR Part 11은 규제 대상 실험실의 작업에 특정한 요소 세 가지를 대상으로 합니다.

### 전자 기록의 보안

규제 대상 조직은 시스템 사용자의 신원을 확인하고 시스템 액세스 권한을 숙련되고 승인받은 인원으로 제한할 수 있어야 합니다.

### 작업의 속성

작업의 속성이란 어떤 작업이, 누구에 의해, 언제, 어디에서, 왜 진행되었는지에 대한 기록 사항을 뜻합니다. 자동 감사 추적은 사용자 작업을 독립적으로 기록하여, 실험실 직원과 그 직원이 수행한 작업을 연결시켜 줍니다. 직원과 규제 감사자는 감사 기록 항목을 이용해 전자 기록의 전체 이력을 재구성할 수 있습니다.

### 전자 서명(사용되었을 경우)

21 CFR Part 11은 전자 서명 사용을 의무화하고 있지는 않으나, 전자 서명이 사용되었을 경우에 대한 규정을 서술하고 있습니다. 전자 서명 사용 시 시스템은 전자 서명이 다음과 같은 요건을 만족하도록 해야 합니다.

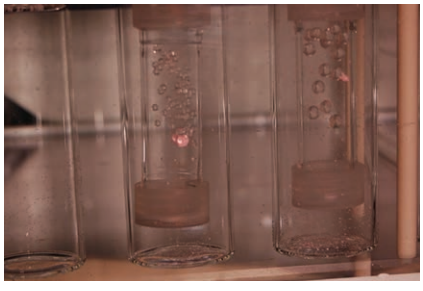
- 해당 기록과 변경 불가능하게 연결되어야 합니다
- 서명자의 전체 이름, 날짜 및 시간뿐 아니라 서명의 의미나 사유(예: 검토, 승인, 책임 또는 저자) 등을 제시해야 합니다
- 서명 기록이 표시되거나 인쇄될 때마다 존재해야 합니다

참조:
*Title 21 CFR Part 11 및 Annex 11 규제준수 지원: Agilent UV-Visible ChemStation,* Agilent Technologies, 발행물 번호 5991-7715KO, 2016. https://www.agilent.com/cs/library/whitepaper/public/5991-7715KO.pdf

BRYAN CRIST, 의약 학술 부서 담당자

# 츄어블(CHEWABLE) 정제 용출 시험

in vitro 약물 방출 실험에서 츄어블(Chewable) 정제 용출에서는 큰 난점이 있었습니다. 츄어블 정제는 수십 년간 존재해 온 제형이나, 이 까다로운 형태의 in vitro 분석법에 필요한 요건들은 완전하게 이해된 적이 없습니다. 이런 상황을 타개하기 위해 2016년 6월에 발표된 "츄어블 정을 위한 품질 속성 고려(Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets)" 라는 제목의 FDA 규제 초안에서는 in vitro 환경에서 씹을 수 있거나 또는 반드시 씹어야 유효 약리 성분을 방출하는 츄어블 정제 제품에 대한 테스트 요건을 제기하였습니다[1].



폴리머 Bead를 이용한 츄어블(Chewable) 정제 테스트

USP chapter <1151> Pharmaceutical Dosage Forms는 여기에서 더 나아가 용이한 복용을 위해 "씹을 수 있는" 츄어블 정제와, 유효 성분 방출 및 질식 방지를 위해 반드시 부수거나 "씹어야 하는" 츄어블 정제를 구분하고 있습니다. 현재 가이드 및 약전 분석법에 따른 츄어블 정제 in vitro 용출 시험의 초점을 부수지 않은 전체 제형의 약품 성분 방출에 두고 있습니다. 이는 결국 in vitro 츄어블 정제 용출 시험이 전통적인 IR 정제 용출 원칙을 따라 이루어져야 하고 API가 씹히지 않은 상태에서 방출되어야 한다는 뜻입니다[2].

규제 가이드는 제품 개발 시 부수지 않은 츄어블 정제를 물, pH 1.2의 수용액, pH 4.5의 아세테이트 완충액, pH 6.8의 인산염 완충액 등 4개 매질로 테스트해야 하며, 이때 주로 사용되는 기기는 USP Apparatus 1-3(바스켓, 패들, 왕복형 실린더)이라고 설명합니다. 또한 FDA는 제품 개발 단계에서 음식 섭취 상태와 공복 상태에서의 위액 및 소장액 내 환경에서의 평가 뿐 아니라, 물리적으로 씹지 않고 인간의 구강 환경에 노출되었을 때 츄어블 정제가 보이는 상태를 명확히 파악하기 위해 소량의 모조 인간 타액에 노출되었을 시 경도 테스트(30~120초)를 수행하는 것을 권장하고 있습니다. FDA 가이드 초안에는 모조 타액의 성분이 기재되어 있으며, 개발 단계에서 권장되는 츄어블 정제의 경도는 12kp 이하라고 서술되어 있습니다.

또한 츄어블 정제는 IR 정제와 동일한 분해 및 용출 사양을 충족시켜야 하며, 따라서 씹지 않고 삼켰을 경우에 대비해 용출 시험은 언제나 부수지 않은 상태에서 실행해야 한다는 권고도 나와 있습니다. 용출 시험 전 츄어블 정제를 부수는 것은 권장되지 않으며, 이런 절차를 통해 진행하는 검증된 분석법은 존재하지 않습니다.

씹어먹지 않는(non-chewable) 정제와 비교했을 때, USP에 기재된 여러 편의 츄어블 정제 용출 시험 관련 논문은 여러 수정 사항이 있습니다. 예를 들어 매질에 계면활성제가 포함되어 있을 수 있고, 75 ~ 100rpm의 높은 수준 혼합에서 가장 흔히 쓰이는 장치는 Apparatus 2-Paddle이며, Q-시간은 종종 더 길며 (45 ~ 60분), 수용 범위는 보통 더 낮습니다 (약 70~75%).

USP 용출 분석법 개발 및 검증 챕터 <1092>에서는 또한 Apparatus 3 – 왕복형 실린더가 츄어블 정제, 소프트 젤라틴 캡슐, 서방정 제형, 비분해 제품 등에 특히 유용하다고 서술하고 있습니다[3]. FIP와 AAPS가 주최한 워크숍의 신 제형의 용출 시험에 대한 가이드에서는 왕복형 실린더 기구가 유용할 수 있다고 했습니다. in vitro 용출 테스트에서 더 효과적인 교반을 제공하기 위해 유리 Bead를 추가해야 했습니다[4].

츄어블 정제 용출 시험에 대한 더 자세한 논의를 위해 용출토론그룹(DDG) 회의가 2017년 8월 10일에 개최된 바 있습니다. 이 회의의 녹음 내용 및 그 외 약물 방출 및 용출에 대한 다양한 자료를 다음 DDG 사이트에서 다운받으실 수 있습니다. www.dissolution.com

참조:

[1] *Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets*, FDA Draft Guidance for Industry, June 2006 https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM507098.pdf

[2] *USP <1151> Pharmaceutical Dosage Forms*, US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA; USP 40, 2017

[3] *USP <1092> The Dissolution Procedure: Method Development and Validation*, US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA; USP 40, 2017

[4] *FIP/AAPS Guidelines to Dissolution / in Vitro Release Testing of Novel / Special Dosage Forms*, Martin Siewert, Jennifer Dressman, Cynthia K. Brown, and Vinod P. Shah; AAPS :PharmSciTech 2003; 4 (1) Article 7, January, 2003

# 사용자의 질문

**질문:** 츄어블 정제의 API 농도가 기기에서 정량화될 수 있을 만큼 높지 않아 크로마토그래피에 난항을 겪고 있습니다. 200mL(최소 50mL 가량) 되는 매질을 담을 수 있는 소형 vessel에 미니 패들을 사용할 수 있는 것으로 보입니다. 그러나 이 microvessel과 미니 패들은 약전에서 인정된 기구가 아닙니다. 이 기구들을 사용할 수 있는 근거가 있습니까? 어떤 식별 테스트를 해야 합니까?

**대답:** 이미 저용량 용출 시험을 결정하신 것 같군요. 올바른 선택입니다. 귀하의 실험에서는 표준 부피의 용출 기구들을 이용하여 약품의 저농도 성분을 분석할 수 없으므로 이 과정을 현재의 규제준수 심사에 맞도록 정식화해야 합니다. 새로운 표적화 약물 전달 시스템 (스텐트 및 임플라트)에서도 유효 성분의 낮은 농도 때문에 비슷한 문제가 일어날 수 있으며, 이 경우 용출 환경의 축소가 필요할 수 있습니다.

종종 큰 규모의 HPLC 주입 부피가 사용될 수 있으나 분석 초기에 LOQ 문제가 있다면 저용량 기구를 시도하는 것이 가장 좋습니다. 이 과정에서 USP chapter <1092>가 도움이 될 수 있으나, 전통 기구 사용 시 LOQ 요건을 만족시키지 못해 시료 분석이 불가능해져 문서 출력이 실패할 경우, 일반적으로 저용량 기구를 사용하는 것이 좋습니다. 약전에 기재되지 않은 약품 방출 기구의 적합성을 판단할 때 실패는 성공만큼 중요합니다. 귀하의 사례에서 50mL의 기구를 사용하는 것이 LOQ를 10배로 늘일지라도 이것이 반복 테스트를 통해 정밀성을 검증받고, 첨가 및 회수율 서험에서 정확성을 인정받고, 또한 부형제 및 관련 성분 대비 특이성을 나타내고, 재현 가능한 안정적 분석 결과를 산출한다면 이는 적합한 사용이라고 볼 수 있습니다.

저용량 용출법은 약전 분석법이 아니므로 이때 사용하는 저용량 vessel, 패들 shaft 제품의 정확한 사양을 제조업체로부터 구해 제출해야 합니다. 또한 저용량 기구 사용 시 정확한 정량화를 진행했음을 보여주는 것도 좋은 생각입니다. 이런 것들을 통해 약전에 기재된 기구 및 분석법과 약전에 기재되지 않은 기구 및 분석법 사이의 빈 공간을 메울 수 있습니다.

ALLAN LITTLE, 용출 부서 마케팅 책임자

# 새로운 용출 소스북 지금 이용 가능

이제 당사의 새로운 용출 소스북을 다운로드하거나 인쇄본을 요청하실 수 있습니다.

이 책에는 기기부터 액세서리에 이르기까지 당사의 모든 용출 제품 라인이 기재되어 있습니다. 또한 다양한 제약, 응용 팁과 관련된 유용한 정보, 교육 과정, 서비스, 적격성 평가와 관련된 정보도 포함되어 있습니다.

2017-2018 용출 소스북의 PDF 파일을 여기에서 다운로드받으세요:
www.agilent.com/cs/library/catalogs/public/5991-7981EN_Dissolution_Source_Book.pdf

인쇄본이 필요하시면 애질런트 담당자에게 문의해주십시오.

용출 소스북 디지털판에서는 더 많은 정보를 눈으로 접하실 수 있습니다. 제품 시연 비디오, 응용 조언, 포스터, 참고 자료 등이 포함되어 있습니다.
www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution_sourcebook/

자세한 정보
**www.agilent.com/chem/dissolution**

연락처
**Dissolution.hotline@agilent.com**

실용 솔루션 뉴스레터 구독
**www.agilent.com/chem/practical_solutions**

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2017
2017년 11월 1일 한국에서 인쇄
5991-8573KO

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

Agilent Technologies