

製劑의 Content Uniformity

金 吉 洙

國立保健研究院

(Received December 15, 1975)

Kil Soo Kim (*National Institute of Health, Seoul 120*): Content Uniformity in Preparations.

醫藥品이 갖추어야 할 基本條件은 安全性과 有効性이며 醫藥品의 品質保障을 爲한 評價方法이란 이 安全性 및 有効성을 確保하기 爲한 手段이라 할 수 있다.

醫藥품을 評價하기 爲한 手段으로서 지금까지는 傳統的인 試驗方法, 즉 原料藥品에 對한 엄격한 規格, 服用形態로서의 製劑에 對한 有効成分의 含量試驗, 錠劑 및 坎셀제에 對한 重量偏差試驗, 崩解度試驗, 注射劑등에 對한 內容量試驗(實容量試驗), 無菌試驗, 發熱性物質試驗 및 使用期間동안의 安全性등으로 各國公定書에 이에 對한 基準 및 試驗方法등을 設定하고 있다.

그러나 藥劑 劑形의 *in vivo* 特性持向으로서의 研究結果는 製品의 variability가 過去の 傳統的인 試驗方法단으로는 적절히 管理될수 없음을 보여주고 있다.

다시 말하여 醫藥品의 服用形態로서의 完製品에 對하여 個個 服用單位에 따른 醫藥品의 均一성을 보장하기 爲한 方法으로는 20錠을 取하여 시험하는 有効成分의 平均含量試驗과 重量偏差試驗으로서 施行하여 왔다.

그러나 最近의 研究結果에 의하면 종래의 公定書에 수재된 平均含量試驗과 重量偏差試驗에는 適合한 醫藥品일지라도 個個의 服用單位당 有効成分의 含量이 均一하지 않으며 이러한 事實은 美國 FDA의 研究室에서 cortisone acetate의 品質管理도중에 처음 알게 되었으며, 그후 FDA의 national center for drug analysis에서 digitoxin錠, ethinylestradiol錠에 對하여 계속 研究해본 結果 各 服用單位당 含量이 37~252%까지 分散되어 있다는것을 알게 되었다¹⁾.

특히 服用單位含量이 적고 potency가 큰 醫藥品, 즉 digitoxin과 같은 強心配糖體, steroid계통의 醫藥品 및 ethinyl-estradiol과 같은 hormone계 등에 對하여는 이러한 均一성에 관한 問題點이 더욱 커지는 것이다.

이러한 研究結果, 美國에서는 服用單位당 主成分의 含量의 均一성을 最大限으로 보장하기 爲하여 1965年 改訂版인 U.S.P. XVII 및 N.F. XII에서 처음으로 content uniformity에 對한 試驗을 醫藥品의 品質保障 方法으로 채택하게 된것이다.

最近에는 世界保健機構에 의하여 권장되고 國內 醫藥品 生産業所에서도 관심을 가지게 된 G.M.P.에서도 強調되고 있는 점에 비추어 製造業所의 우수 醫藥品 生産能力 및 品質管理程度등을 評價하는 수단이 될것으로 生覺되며, 실제 U.S.P. XIX 및 N.F. XIV에 錠劑, 坎셀제 및 sterile solid에 對하여 규제를 하고 있으며 錠劑 및 坎셀劑 수재품을 조사해 보면 Table I에

Table I—Tablets and capsules requiring U.S.P. XIX content uniformity

| Dosage form | Numbers listed in compendia | | Numbers requiring content uniformity test | |
|-------------|-----------------------------|------|---|------|
| | U.S.P. | N.F. | U.S.P. | N.F. |
| Tablet | 179 | 178 | 95 | 124 |
| Capsule | 49 | 41 | 11 | 20 |
| Total | 228 | 219 | 106 | 144 |

서와 같다.

Content uniformity의 必要性은 첫째 重量偏差의 우수성이 含量的 우수성과 정비례적으로 成立한다는 가정이 確固하지 못한 점, 둘째 少量의 醫藥品이 多量의 賦形劑에 均一하게 混合될 수 없다는 점, 셋째 每錠의 含量偏差는 重量偏差보다 더 크다는 점을 들 수 있다.

지금까지 研究 發表된 content uniformity에 關한 論文들을 살펴보면 주로 劑形化하기 전조작에서 부형제와의 混合程度와 uniformity와의 關係를 다루고 있으며 Comer 등²⁾은 主成分의 平均含量과 服用單位당 有效成分의 含量과의 關係에 對하여 isoniazid, diethylstilbesterol, atropine sulfate, methyltestosterone, phenobarbital 등을 例로 하여 研究한 바 있으며, Johnson 등³⁾은 主成分과 부형제의 各 粒子度와 混合度 및 打錠後의 content uniformity에 關하여 研究한 바 있고 Hersey 등⁴⁾은 multicomponent mixture 일때 混合時間과 混合程度를 比較하여 均一성과 mixing index와의 關係를 數學的으로 誘導하였으며, Samyn 등⁵⁾은 實際로 aspirin과 부형제와의 混合程度를 混合工程上 製造條件에 비추어 관찰한 바 있고, Lee 등⁶⁾은 國內 製품에 對한 content uniformity의 調査를 한바, U.S.P. XVIII의 規格에 거의 適合한 바를 보고한 바 있다.

U.S.P. XIX의 content uniformity sampling plan의 特性—Content uniformity의 不均一성은 궁극적으로 醫藥品의 服用單位에 含有된 有效成分의 分散의 편재와 服用單位 形態의 幢량편차에서 유래되는 것으로 生覺되며 Sampson 등⁷⁾은 U.S.P. XVIII과 N.F. XIII에서의 sampling plan으로 醫藥品이 適合될 確率을 계산한 바 있다.

U.S.P. XIX 및 N.F. XIV에서의 sampling plan으로 適合될 確率을 誘導해 보면,

P: 錠劑 1 mg 中에 含有된 有效成分(mg/mg)

Y: 錠劑의 무게 (mg)

로 하고 各 各 정규분포로 가정할때 平均値를 μ , 그 分散을 σ^2 로 하면, $N(\mu, \sigma^2)$ 로 表示된다. 무게에 對하여 平均値를 μ_p , 그 分散을 σ_p^2 으로 하면 $N(\mu_p, \sigma_p^2)$ 으로 되며 含量에 對하여는 平均値 μ_y , 그 分散을 σ_y^2 으로 하면 $N(\mu_y, \sigma_y^2)$ 으로 된다^{8~10)}.

—錠中에 含有된 有效成分의 量은 PY로 表示되며 실제에 있어서 μ_p 및 μ_y 는 製劑工程上의 오차를 가져오게 되며 그 오차를 各 各 Δp , Δy 로 하고 또한 有效成分의 含量 P와 무게 Y에 對한 變異係數를 γ_p , γ_y 로 하면

$$\gamma_p = \frac{\sigma_p}{\mu_p} \qquad \gamma_y = \frac{\sigma_y}{\mu_y}$$

$$\delta_p = \frac{\Delta p}{\mu_p} \qquad \delta_y = \frac{\Delta y}{\mu_y}$$

로 정의된다.

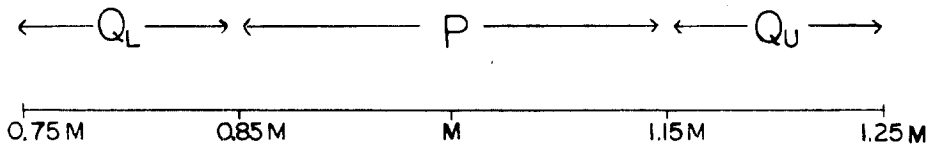
γ_p , γ_y , δ_p , δ_y 가 content uniformity에 關係하는 factor가 된다.

U.S.P. XIX에서의 sampling plan을 Scheme 1로 表示하면 30錠을 取하여

1) 그중 10錠이 P 범위에 屬할때, 2) 9錠이 P 범위에 들고 1錠이 Q범위 (Q_U 와 Q_L 범위)에 들때 나머지 20錠을 取하여 시험하여 20錠 모두 P 범위에 들때 合格으로 한다^{11,12)}.

그때 lot 가 合格될 確率은 P_r(lot pass)=P_r(event 1)+P_r(event 2)로 된다.

Scheme 1



P 범위에 들어갈 수 있는 率을 p, Q 범위에 들어갈 수 있는 率을 q로 하면, 그 범위를 벗어날 率은 1-p-q로 表示되고 lot 가 合格될 確率은

$$P_r(\text{pass}) = \frac{10!}{10!0!0!} p^{10}q^0(1-p-q)^0 + \left[\frac{10!}{9!1!0!} p^9q^1(1-p-q)^0 \right] \left[\frac{20!}{20!0!0!} p^{20}q^0(1-p-q)^0 \right] = p^{10} + 10p^{29}q \dots (1)$$

로 되며 여기서 p와 q를 계산하면 U.S.P. XIX content uniformity에 合格될 確率을 구할 수 있다.

$$p = P_r[0.85M < PY < 1.15M] = P_r \left[\frac{0.85M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} < \frac{PY - \mu_{py}}{\sigma_{py}} < \frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} \right] = F \left[\frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} \right] - F \left[\frac{0.85M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} \right] \dots (2)$$

로 되며 F[]는 標準正規分布의 累積 分布表(面積圖表)에서 구할 수 있다.

$$\text{또한 } \mu_{py} = (\mu_p + \Delta p)(\mu_y + \Delta y) = \mu_p\mu_y(1 + \delta_p)(1 + \delta_y) \dots (3)$$

$$\sigma_{py}^2 = (\mu_p + \Delta p)^2\sigma_y^2 + (\mu_y + \Delta y)^2\sigma_p^2 + \sigma_p^2\sigma_y^2 = \mu_p^2\sigma_y^2(1 + \delta_p)^2 + \mu_y^2\sigma_p^2(1 + \delta_y)^2 + \mu_p^2\mu_y^2\gamma_p^2\gamma_y^2 \dots (4)$$

$$\frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} = \frac{1.15\mu_p\mu_y - \mu_p\mu_y(1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{[\mu_p^2\sigma_y^2(1 + \delta_p)^2 + \mu_y^2\sigma_p^2(1 + \delta_y)^2 + \mu_p^2\mu_y^2\gamma_p^2\gamma_y^2]^{1/2}} \dots (5)$$

(3), (4)를 (5)에 代入하면

$$\frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} = \frac{1.15 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \dots (6)$$

$$\gamma_{py} = [\gamma_y^2(1 + \delta_p)^2 + \gamma_p^2(1 + \delta_y)^2 + \gamma_p^2\gamma_y^2]^{1/2} \dots (7)$$

같은 方法으로

$$\frac{0.85M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} = \frac{0.85 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \dots (8)$$

(6), (8)을 (2)에 代入하면

$$p = F \left[\frac{1.15 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] - F \left[\frac{0.85 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] \dots (9)$$

같은 方法으로

$$q = P_r(0.75M, 0.85M) + P_r(1.15M, 1.25M) \dots (10)$$

$$P_r(0.75M, 0.85M) = F\left[\frac{0.85 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}}\right] - F\left[\frac{0.75 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}}\right] \dots \dots \dots (11)$$

$$P_r(1.15M, 1.25M) = F\left[\frac{1.25 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}}\right] - F\left[\frac{1.15 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}}\right] \dots \dots \dots (12)$$

p 및 q 로 부터 U.S.P. XIX content uniformity 에 합격이 될 確率을 구할 수 있으며 (Table II)에서는 $\gamma_p, \gamma_y, \delta_p, \delta_y$ 를 각각 달리 했을때의 U.S.P. XIX 에 합격될 確率이며 γ_p, γ_y 가 커질수록 δ_p 와 δ_y 와의 편차가 심할수록 確率이 작아진다. 즉 錠劑무게의 표준편차가 커질수록 그리고 有效成分의 含量偏差가 커질수록 시험에 합격될 確率이 적어진다.

Table II—Probability meeting U.S.P. XIX content uniformity requirements for tablets

| Coefficient of variation of drug γ_p | Coefficient of variation of tablet weight(γ_y) | | |
|--|---|--------------------|----------------|
| | 0.01 | 0.03 | 0.05 |
| | $\delta p = -0.04$ | $\delta y = 0.02$ | |
| 0.01 | 1.0000(1.0000) | 1.0000(1.0000) | 0.9999(0.9999) |
| 0.03 | 1.0000(1.0000) | 0.9998(1.0000) | 0.9666(0.9979) |
| 0.05 | 0.9904(0.9996) | 0.9550(0.9966) | 0.7894(0.9600) |
| | $\delta p = 0.09$ | $\delta y = -0.08$ | |
| 0.01 | 1.0000(1.0000) | 1.0000(1.0000) | 0.9905(0.9986) |
| 0.03 | 1.0000(1.0000) | 1.0000(1.0000) | 0.9605(0.9972) |
| 0.05 | 0.9994(1.0000) | 0.9685(0.9994) | 0.8165(0.9694) |
| | $\delta p = 0.07$ | $\delta y = -0.01$ | |
| 0.01 | 1.0000(1.0000) | 0.9972(1.0000) | 0.7299(0.9447) |
| 0.03 | 0.9990(1.0000) | 0.9332(0.9947) | 0.5701(0.8734) |
| 0.05 | 0.8121(0.9708) | 0.6233(0.8994) | 0.3495(0.7052) |

Probability for U.S.P. XVIII is in parenthesis.

Table III—Probability of some tablets to meet the requirement of U.S.P.* XIX content uniformity sampling plan

| Tablet | Target value | Value in practice | St. dev. | Probability | |
|----------------------------|----------------|-------------------|----------|-----------------------|--------|
| INAH (100mg) | Weight(mg) | 200 | 197.1 | 2.7 | 1.0000 |
| | Unit contents* | 0.5 | 0.516 | 4.28 | |
| Hydrochlorothiazide (50mg) | Weight (mg) | 180 | 182.3 | 3.25 | 1.0000 |
| | Unit contents* | 0.278 | 0.269 | 3.2×10^{-2} | |
| Prednisolone(5mg) | Weight (mg) | 100 | 102.5 | 2.06 | 0.7697 |
| | Unit contents* | 0.05 | 0.048 | 3.56×10^{-3} | |

* Unit contents are the weight of drugs contained in 1 mg of tablets.

컨셀제에 있어서도 錠劑에서와 같이 Scheme 1에서 볼때 30컨셀을 취하여

- 1) 그중 10컨셀이 P의 범위에 屬할때,
- 2) 9컨셀이 P 범위에 들고 1컨셀이 Q 범위에 속할때,
- 3) 8컨셀이 P 범위, 2컨셀이 Q 범위에 屬할때 20컨셀을 취하여 20컨셀이 P 범위에 屬할때,
- 4) 7컨셀이 P 범위, 3컨셀이 Q 범위에 속할때 20컨셀을 取하여 20컨셀 모두가 Q 범위에 속하던 合格이다^{11,12)}.

錠劑에서와 같이 계산할때

$$P_r(\text{pass}) = p^{10} + 10 p^9 q + 45 p^{28} q^2 + 120 p^{27} q^3 \dots\dots\dots(13)$$

이 된다.

Table III에서는 實際로 國內에서의 제조조건, 즉 混合, 과립 및 打錠기술등 錠劑 製造條件에 따른 單位成分 含量별로, 즉 INAH 100 mg 錠, hydrochlorothiazide 50 mg 錠 및 prednisolone 5 mg 錠에 對한 試驗結果이며, 이 製品은 모두 20錠의 平均含量 및 重量編差가 公定書에 適合品이다.

Table III에서와 같이 INAH 100 mg 錠, hydrochlorothiazide 50 mg 錠에서는 lot 가 合格될 確率は 1.0000이며 prednisolone 5 mg 錠에서는 0.7697로서 錠劑무게가 적어지고 服用單位含量이 적어지면 合格될 確率が 낮아지며 이것은 單位含量이 적어질수록 또는 錠劑의 重量이 적어질수록 混合, 과립등의 均一性을 확보하기가 힘들고 그 편차가 커질수록 γ_b, γ_y 가 커지기 때문이다.

앞으로 계속 統計學的 資料 및 製劑分析法의 開發로 content uniformity에 대하여 적절한 규제를 함으로서 우수 醫藥品 生産에 努力하여야 할것이다.

文 獻

1. D. Banes, *A Chemist's Guide to Regulatory Drug Analysis*, A.O.A.C. 1974.
2. J.P. Comer, H.L. Breunig, D.E. Broadlick and C.B. Sampson, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 210 (1970).
3. M.E.R. Johnson, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1961 (1974).
4. J. A. Hersey, P. Cook, M. S. A. Bishop and E. A. Clarke, *J. Pharm. Sci.*, **63**,
5. J.C. Samyn and K.S. Murthy, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 310 (1974).
408 (1974).
6. 李圭松, 國立保健研究院報, **9**, 165 (1972).
7. C.B. Sampson, H.L. Breunig, J.P. Comer, and D.E. Broadlick, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1653 (1970).
8. C. Roberts, *Technometrics*, **11**, 161 (1969).
9. L.A. Goodman, *J. Amer. Statist. Ass.*, **55**, 708 (1960).
10. E.L. Grant, R.S. Leavenworth, *Statistical Quality Control*, 4th ed., McGraw-Hill, 1972.
11. U.S.P. XIX, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. M.D. 1975.
12. N.F. XIV, Amer. Pharm. Ass., Washington D.C., 1975.