Good Quality,
Better Product & Best Health

Development of Formulation and Manufacturing Process of K-Eyedrop by QbD Approach

사업명 : 의약품 품질고도화(QbD)제도도입 기반구축 : 제형별 QbD 적용 모델

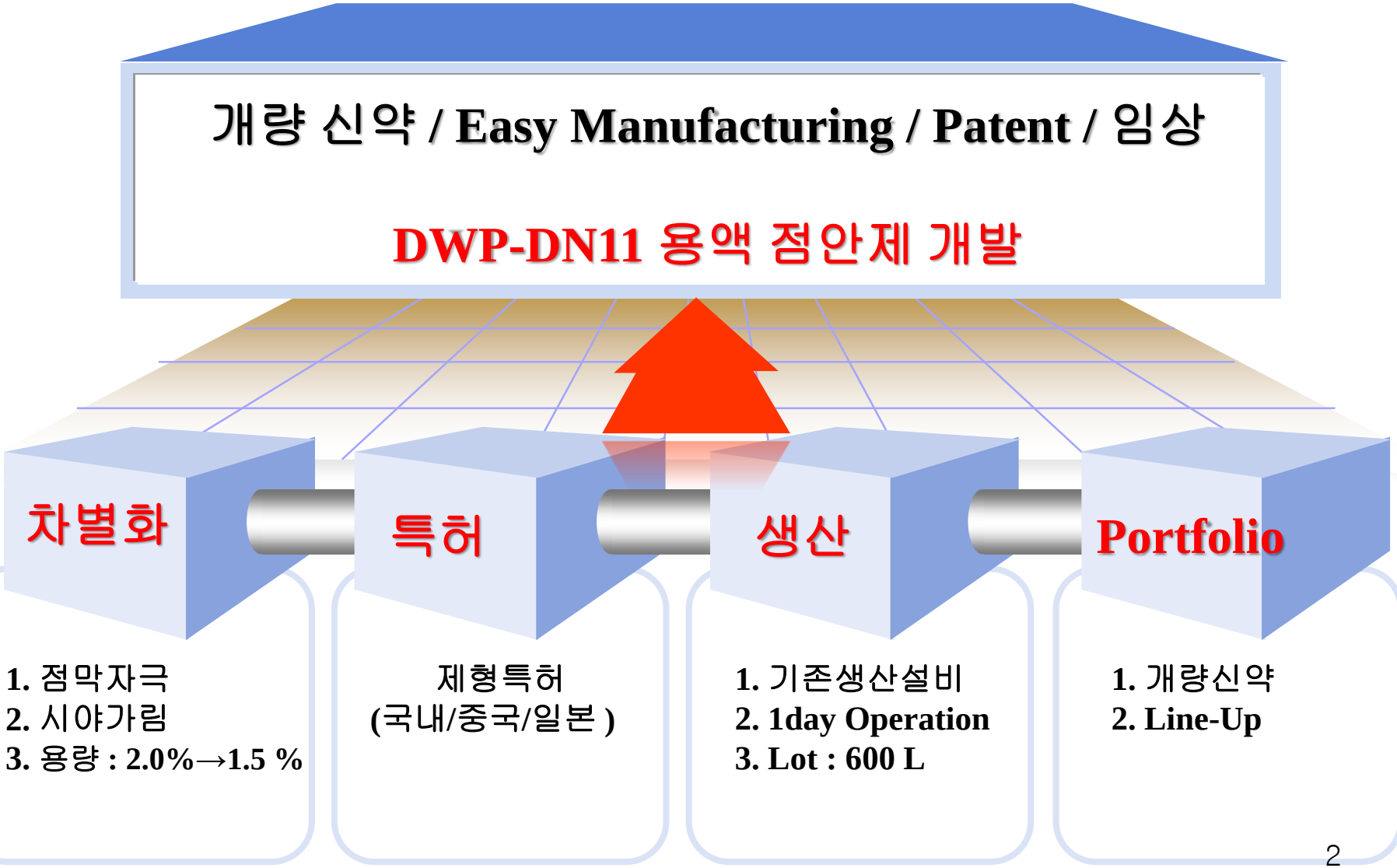


대우제약(주)

대우제약 중앙연구소
연구소장 임창백

2022.05.31

Goal of Formulation Development of K-Eyedrop



Superiority to Marketed Product



수용점안액





Marketed Product

이물감 감소
시야가림 개선



DWP-DN11(1.5%)

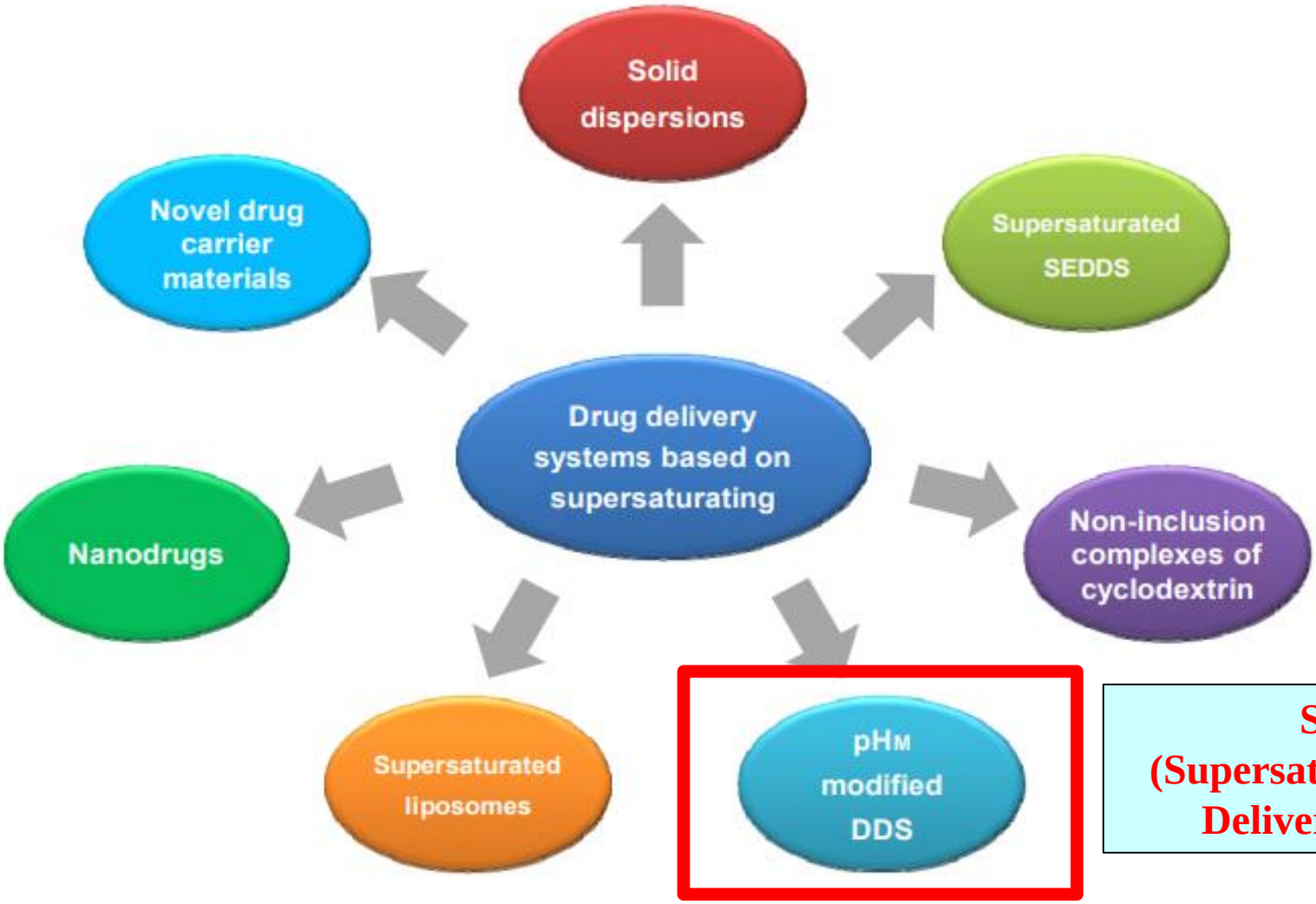
Solubility of DWP-DN11

Stable but
Slightly Soluble in Water !

Slightly soluble in water : 0.025 mg/ml

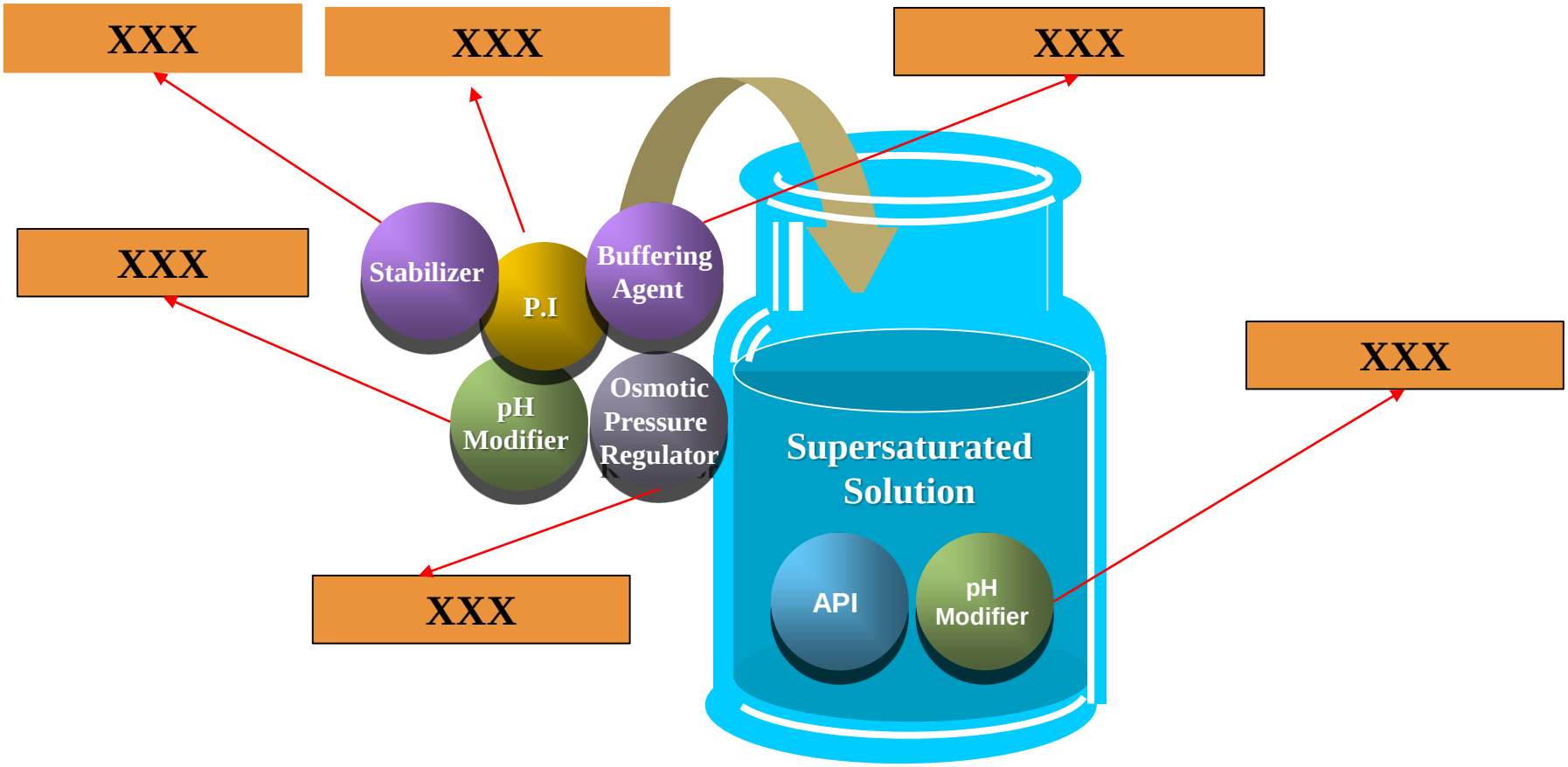
→ Target Solubility : 15.0 mg / ml (600 times ↑)

Types of Drug Delivery Systems Based on Supersaturation



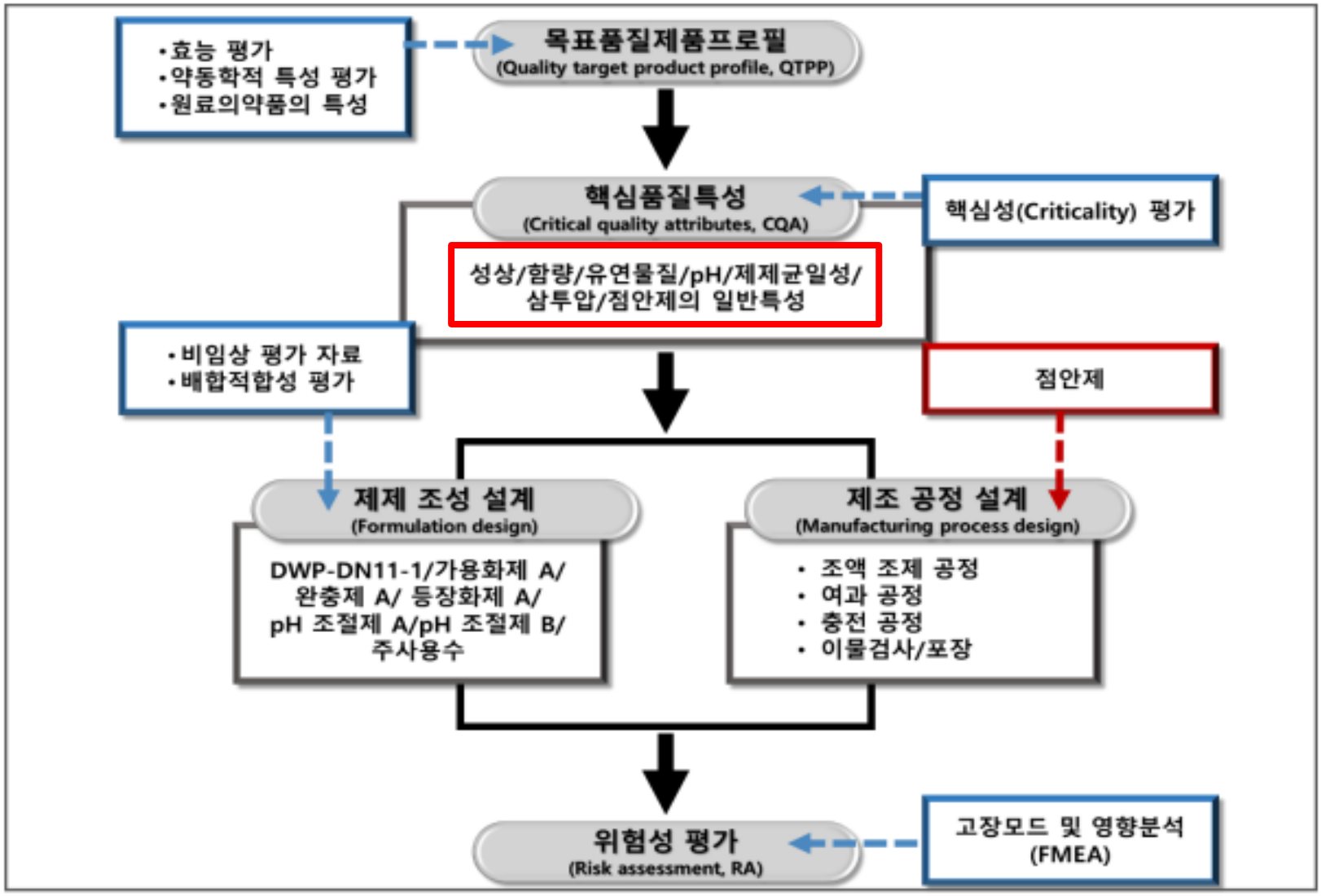
SDDS (Supersaturation Drug Delivery System)

Composition of K-Eyedrop



QbD approach of K-Eyedrop

QTTP(Quality Target Product Profile) & CQA(Critical Quality Attributes)



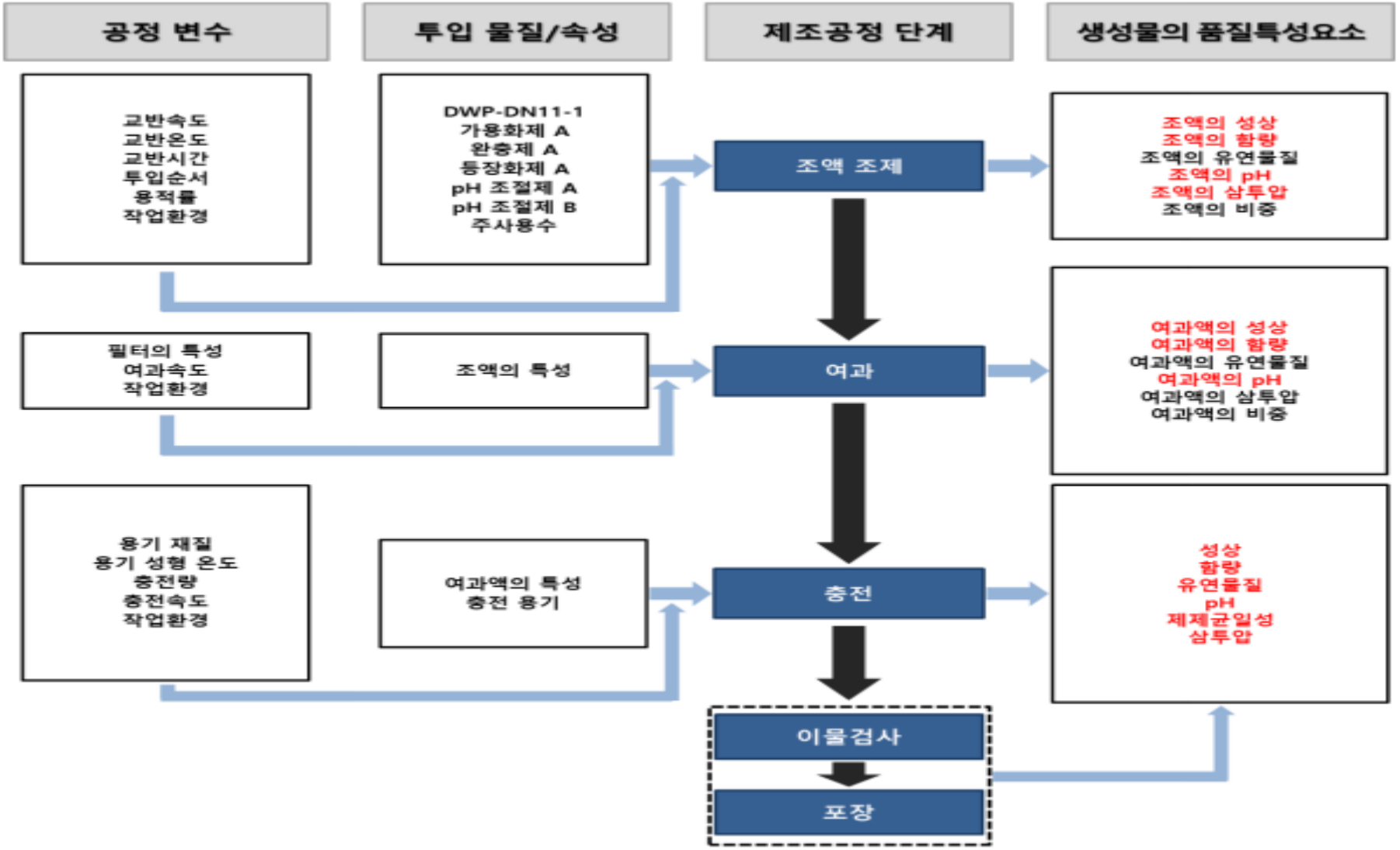
Formulation Factors to Be Considered for Development of K-eyedrop

Formulation Factor	고려사항	비고
완제의약품 품질특성	➢ 성상 / 함량 / 유연물질 / pH / 삼투압 / 제제균일성 ➢ 점안제 일반특성 : 무균,불용성 이물,불용성 미립자	
원료 의약품 특성	➢ 결정형 / 용해도 / pH(용액상태) / 용액 안정성 ➢ 흡습성 / 열역학적 특성 / 흐름성 / 광학이성	Risk Assessment
첨가제 스크리닝	➢ 가용화제(침전방지제) : 종류 / 농도 ➢ 완충제 : 종류 / 농도 ➢ 삼투압 조절제 : 종류 / 농도 ➢ 안정화제 : 종류 및 농도 ➢ pH 조절제 : 종류 및 첨가량	배합 적합성 평가
Formulation Design	➢ 난용성 약물 가용화 기술 선정 → SDDS(Supersaturation Drug Delivery System) ➢ Eyedrop formulation based on SDDS	조제공정 제품평가 Stability Test

Manufacturing Factors to Be Considered for Development of K-eyedrop (Lab. Scale)

공정 변수	투입물질 / 속성	생성물의 품질특성 요소
➢ 조액조제 -교반속도/교반온도/ 교반시간 -용적율 / 작업환경	DWP-DN11 가용화제 등장화제 안정화제 pH 조절제A pH 조절제 B 주사용수	조액의 성상 조액의 함량 조액의 유연물질 조액의 pH 조액의 삼투압 조액의 비중
➢ 여과 -여과속도 / 작업 환경	조액의 특성	여과액의 성상 여과액의 함량 여과액의 유연물질 여과액의 pH 여과액의 삼투압 여과액의 비중
➢ 충전 - 용기재질 / 용기 성형온도 - 충전량 / 충전속도 / 작업환경	여과액의 특성 충전용기	성상 / 함량 /유연물질 pH / 제제균일성 / 삼투압
➢ 이물검사 및 포장	*	*

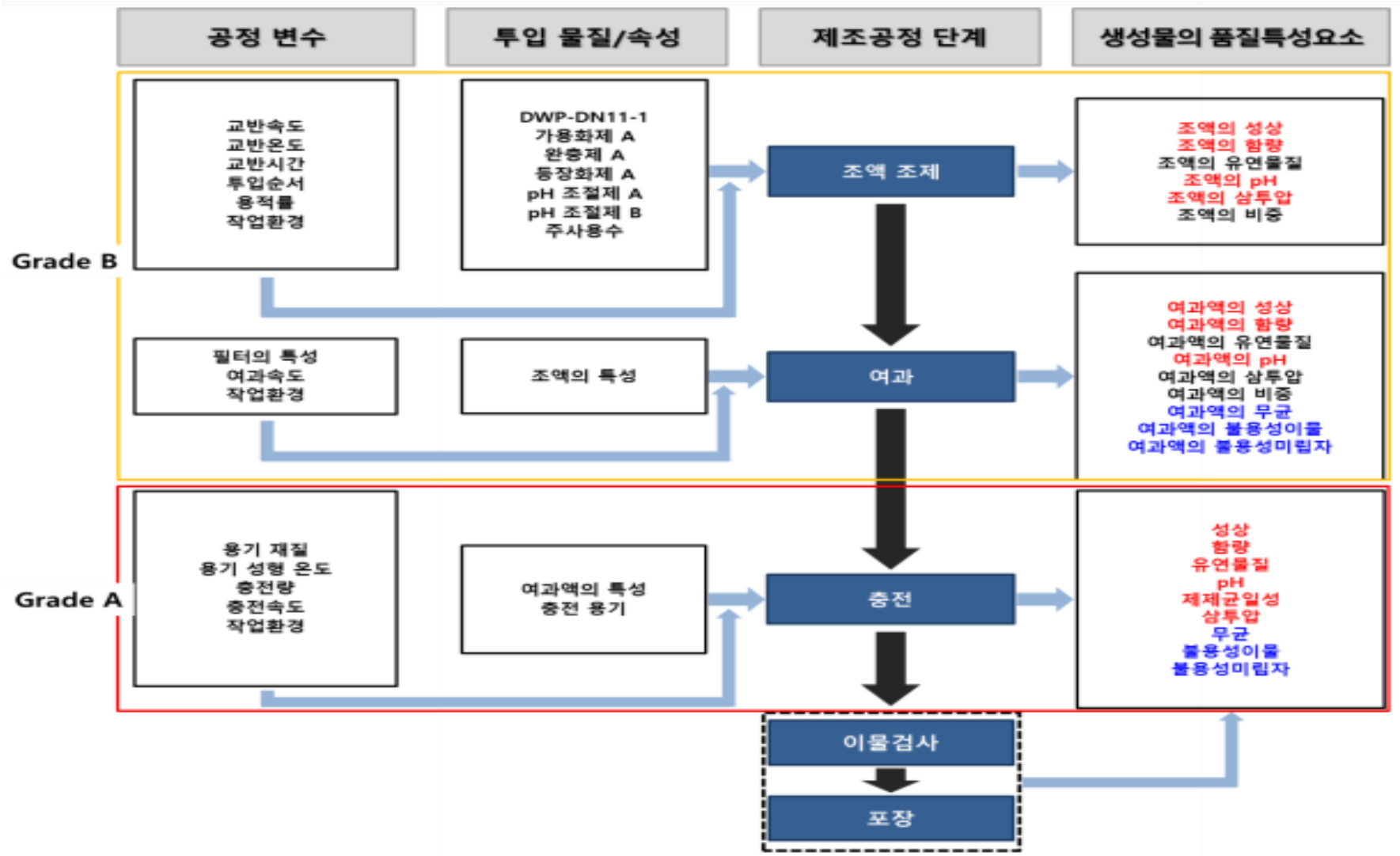
Manufacturing process of K-Eyedrop in Lab. Scale



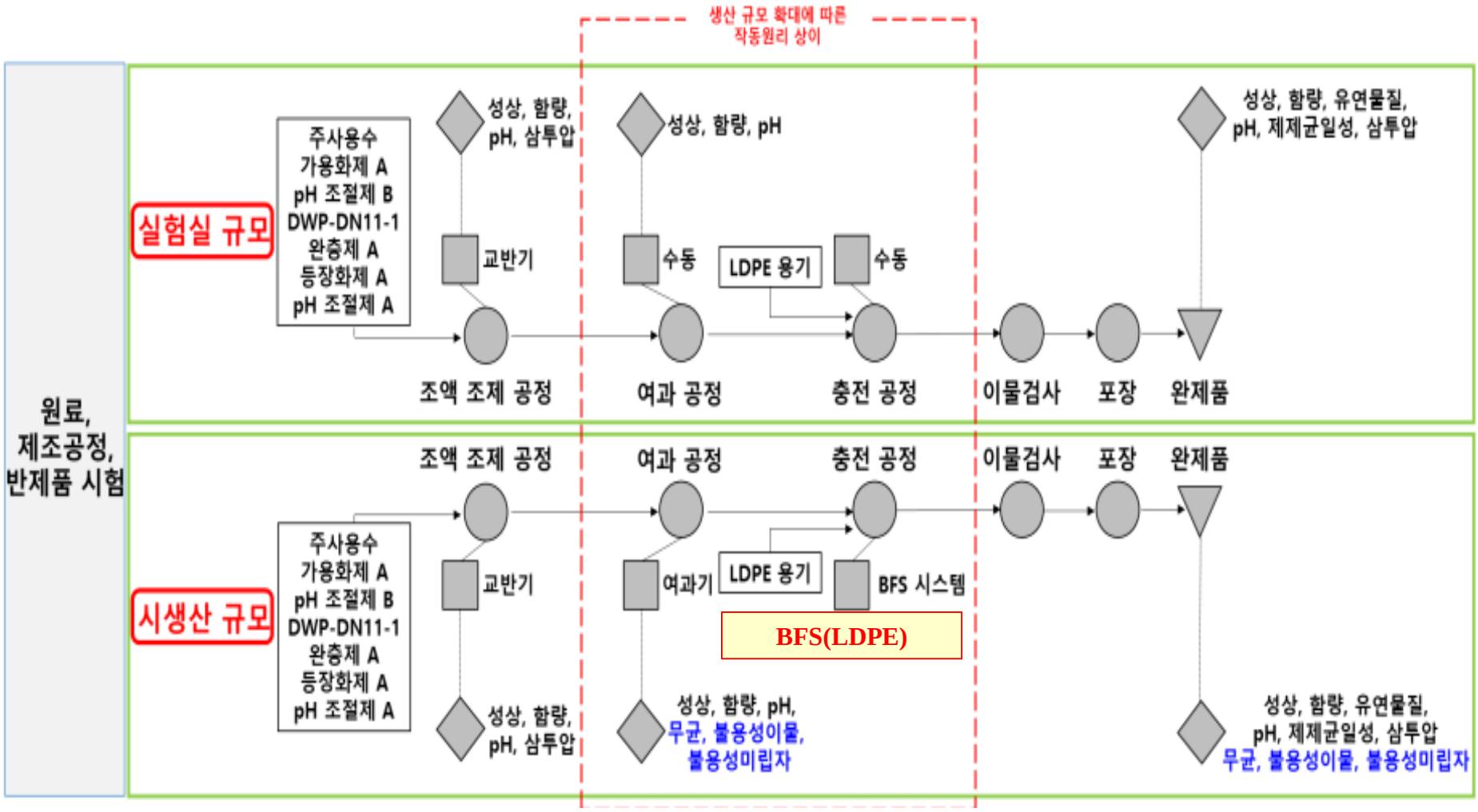
Manufacturing Factors to Be Considered for Development of K-eyedrop (Pilot Scale)

공정 변수	투입물질 / 속성	생성물의 품질특성 요소
➢ 조액조제 -교반속도/교반온도/ 교반시간 -용적율 / 작업환경	DWP-DN11 가용화제 등장화제 안정화제 pH 조절제A / pH 조절제 B 주사용수	조액의 성상 조액의 함량 조액의 유연물질 조액의 pH 조액의 삼투압 조액의 비중
➢ 여과 -여과속도 / 작업 환경	조액의 특성	여과액의 성상 / 여과액의 함량 여과액의 유연물질 / 여과액의 pH 여과액의 삼투압 / 여과액의 비중 여과액의 무균 여과액의 불용성 이물 여과액의 불용성 미립자
➢ 충전[BFS System] - 용기재질 / 용기 성형온도 - 충전량 / 충전속도 / 적업환경	여과액의 특성 충전용기	성상 / 함량 /유연물질 pH / 제제균일성 / 삼투압 무균 / 불용성 이물 / 불용성미립자
➢ 이물검사 및 포장	*	*

Manufacturing process of K-Eyedrop in Pilot Scale



Comparison of Manufacturing Process Between Lab. Scale and Pilot Scale



Development Status and Future Plan

Development Status I

- New Formula.
- Patents

Formulation

- Lab. Scale
- Scale-up
- Pilot Scale

- Best Conc.
- Superiority

Efficacy

- 1st Test
- 2nd Test

- No Toxicity



Toxicity

- Local Irritation
- 4 WKs
- 13 WKs
- Melamine Binding

Action on Eye Surface

PK

- Plasma
- Tissue

QbD
생산공정
(공정변수)

Clinical Phase

- Phase I
- Phase II / III
- NDA
- Launching

생산 공정 수립 / 안정성 평가 완료 / 제형특허 / 전임상 완료 / 임상 1상 완료

Development Status II



QbD : 허가 신청 자료중 공정 변수 설정 자료 활용 예정 !

Benefit in applying QbD Approach for Development of K-Eyedrop

◆ 해당 제품 특성 및 영향인자에 대한 이해도 높아짐
→고품질 의약품 개발 가능 / 스케일업 과정에서의 불확실성 감소
◆ 제조공정 및 품질관리 강화
→ 제품 품질 불량 및 불필요한 변경관리 감소
◆ PAT 관리기술 적용
→ 제품불량 감소 및 제조소요시간 단축

◆ 개량 신약 프로젝트 개발 QbD Approach 연구
- 나노현탁 점안제
- 복합 점안제
- 당뇨 복합제