

4. 의약품의 제형설계

4.1 제형이란?

- 제제화

- 약물을 생체에 투여하여 기대하는 효과를 얻기 위한 목적에 적합하도록 가공하는 것

- 제제

- 제제화를 통해 얻어 진 생산물

- 제형(dosage form)

- 제제화된 제제의 형태. 정제, 캡슐제 등
- 제형을 만들기 위해서는 안정화제, 방부제, 착색제 등을 첨가하므로 각 첨가물의 물리적, 화학적, 생물학적 성상을 이해해야 함

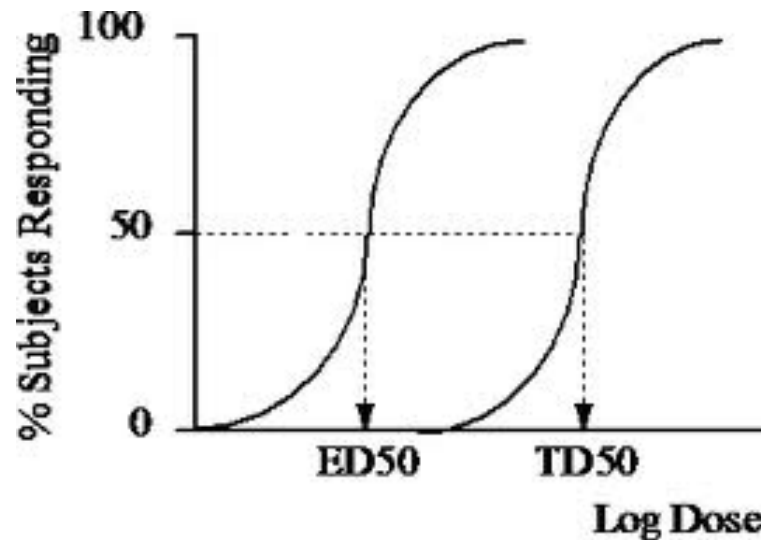
- 제조

- 의약품의 각 원료를 투입하여 완제품이나 반제품을 만드는 과정

4.2 제형의 필요성

- 제제의 필요성

- 정확한 용량을 환자에게 투여하여 의약품의 안전성을 확보한다
- 예) digoxin의 경우 0.05~0.25mg의 적은 양을 투약할 경우가 있어 제제화를 하지 않을 경우 투약이 어렵다. (narrow safety margin)



Therapeutic index

$$\frac{TD50}{ED50}$$

ED: effective dose

TD: toxic dose

- 제형 (제제화)의 장점

- 대기 중의 산소 또는 습기로부터 성분 보호 (coated-tablet, sealed ampule)
- 경구 투여 후 위액으로부터 보호 (enteric-coated tablet)
- 불용성이나 난용성인 약물을 액상 형태로 조제
- 맛, 냄새 등의 차폐 (coated tablet, flavored syrup)
- 다양한 방출 조절에 의한 약리작용 시간 조절
- 국소 부위에 약효를 발휘할 수 있도록 외용화 (연고제, 크림제, 점안제 등)
- 체강에 약품을 삽입할 수 있도록 함 (좌제, 질제제)
- 약성분이 직접 혈관계로 들어가 신속한 효과 (주사제)
- 흡입으로 국소에 약물 노출 및 빠른 효과 (흡입제)

4.3 제형 설계 시 고려 사항

- 적합한 제형을 선정하기 위해 고려해야 할 사항
 - 약물의 약리 작용, 용량 및 적용 부위
 - 약물의 물리화학적 성질
 - 약물의 체내 동태(흡수, 분포, 대사, 배설)
 - 제제화에 필요한 각종 단위 조작 및 제조 장치
 - 제제화에 사용되는 각종 첨가물
 - 사용할 수 있는 내용 및 포장
 - 제제화에 소요되는 경비

4.4 제형의 분류

4.4.1 고품 제제

- 산제, 과립제, 정제 등
- 분체가 제제의 기초로 되어 있어서 분체제제라고도 함
- 분쇄, 분급, 조립, 압축성형, 코팅의 과정을 통해 제조
- 수분을 포함하지 않으므로 수분에 의한 가수분해가 없어 안정성이 확보 (제조 과정에서 물이 들어갈 때에는 영향을 평가해야 함)
- 주로 경구로 투여
 - 효력의 발현이 분말의 성질, 입자경, 입도 분포 등에 영향을 받음
 - 소화관에서의 주약의 용출속도가 결정화 정도에 의존
 - 붕해시험, 용출시험 등을 통해 테스트

4.4.2 액상제제

- 용액(solution), 현탁액(suspension), 유탁액(emulsion)으로 구분
- 약물이 균일한 상태이어야 함
 - 용액: syrup제, 점안제, 주사제, 유동엑스, 틴크제, 주정제, 방향수제 등
 - 현탁액: 불용성 약품을 거의 균일하게 투여하는 수단. 진탕합제, lotion제, 현탁상의 syrup제 등
 - 유탁액: 불용성인 액상 약품을 될 수 있는 한 균일하게 투여하는 수단. 유제 등

4.4.3 반고형제제

- 연고제, 카타플라스마제, 리니먼트제 등
- 구성하는 원료의 성질에 따라 의약품의 안정성, 효력의 발현에 영향

4.4.4 기타의 제제

- aerosol 제 등
- 최종적으로 의약품은 분말, 용액, 유탁액, 포말 등의 형태로 분사

5. 의약품의 생산과정

5.1 GMP 개요

5.1.1 GMP의 이해

5.1.1.1 개요

– 의약품

- 질병을 치료하기 위해 제조
- 사람의 생명을 다루는 것이므로 청결하게 제조되어야 한다 → 안정성 & 안전성 확보
- 우수한 의약품을 만들기 위해서는 약효 성분의 유효성과 안전성이 확보되어야 하나 그에 못지 않게 엄격한 제조 규정을 통해 고품질의 제품을 생산해야 한다.
- 예) 우수한 면역 억제제를 개발하였으나 제조 과정에서 세균의 감염이 있으면 환자의 생명을 위협할 수 있다
- 우수한 의약품을 제조하기 위한 규정 → GMP

5.1.1.2 GMP의 정의

– GMP

- Good Manufacturing Practice의 약자
- 우수한 의약품을 생산하기 위한 실행 규정
- “우수한 의약품 제조, 공급하기 위하여 모든 공정 관리와 출하에 이르는 사항을 규정한 기준”
- 제조 공정상 발생할 수 있는 인위적인 착오를 없애고 오염을 최소화 함으로써 유효성, 안정성, 안전성이 높은 고품질의 의약품 제조하는 것을 목표

5.1.1.3 GMP의 역사

– GMP의 시초

- 1961년 talidomide에 의한 기형아 발생 → 키포오버-헤리스 개정법 (Kefauver-Harris Amendments) 발효
 - ✓ “적합하지 아니한 방법으로 제조된 의약품은 불량의약품으로 본다”라고 규정

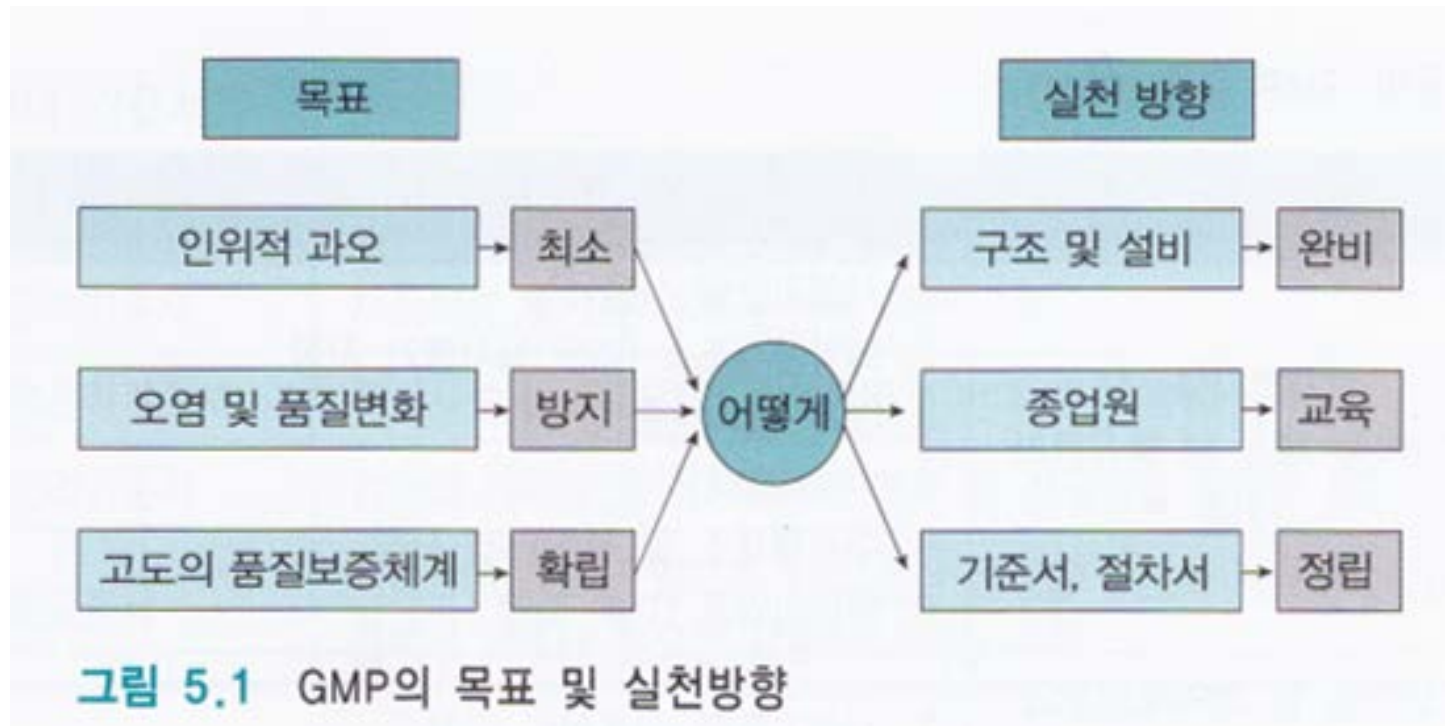
– cGMP(current good manufacturing practice)의 공포

- 1964년 FDA에서 공포, 1964년부터 강제 실시
- 1968년 WHO가 각국에 cGMP 시행 권고

– 국내

- 1994년 강제 GMP제도 시행
- 2007년부터 의료기기에 대해서도 GMP 전면 시행

5.1.1.4 GMP의 목표



5.1.1.5 주요 국가의 GMP 규정

- 주요 GMP 규정

- cGMP (미국)
- EU-GMP (EU)
- JGMP (일본)
- KGMP (한국)
- WHO-GMP

- KGMP와 JGMP가 유사하며 WHO-GMP와 EU-GMP가 유사

- 주요 GMP 규정은 그림 5.1 참조

5.1.1.6 GMP의 4대 기준서

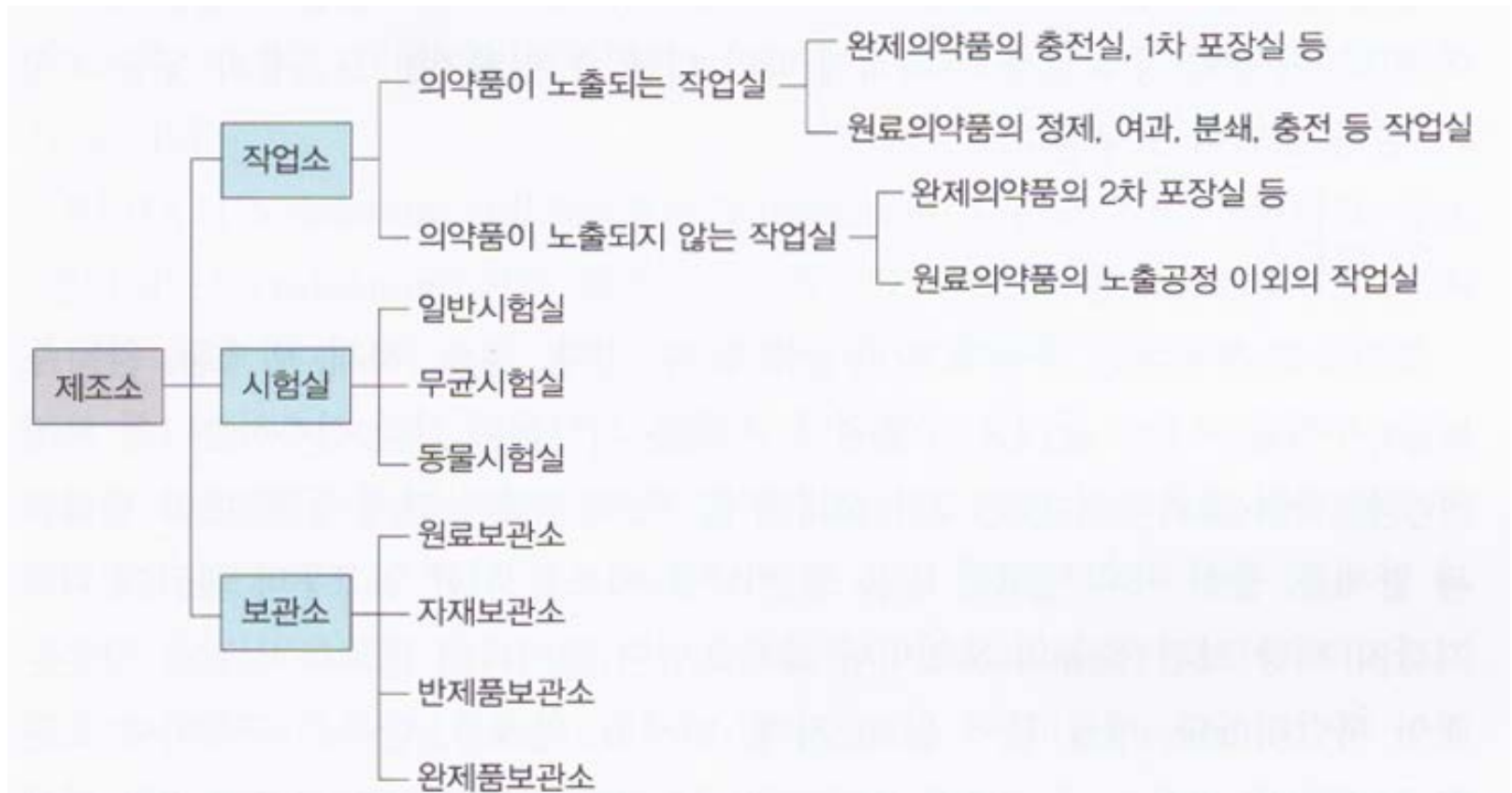
- GMP 규정에 따라 의약품을 제조하기 위해 참고할 기준서
- 4대 기준서의 제정 목적

표 5.2 4대 기준서

기준서	목적
제조관리기준서	제조시설 및 보관관리 전반에 관한 규정
제조위생관리기준서	제조시설 및 작업원의 위생관리 전반에 관한 규정
품질관리기준서	검체의 채취방법, 시험결과의 평가 및 전달방법 전반에 관한 규정
제품표준서	작업상에 착오가 없도록 하고 항상 동일한 수준의 제품을 생산하도록 해당 품목의 제조에 필요한 표준화 내용을 수록

5.1.1.7 의약품등 제조소의 시설 기준

- 의약품 제조소의 분류



- 청정도 관리 지역: 의약품이 노출되는 지역 및 그 지역 출입을 위한 인동선 & 물동선
 - 인동선의 경우 갱의실 이후 부터, 물동선의 경우 전실 (Airlock)부터 청정도 관리구역으로 지정



- 실험실

- 일반 실험실

- ✓ 각종 이화학 실험 (원료, 반제품, 완제품, 안전성 실험, 벨리데이션 실험 등)
- ✓ 필요에 따라 제습, 온도, 차광이 필요한 실험실도 있다

- 무균 실험실

- ✓ 실험 대상에 균이 없으며 실험 과정에 세균의 영향이 없어야 한다

- 동물 실험실

- ✓ Specific pathogen free (SPF) 동물 사용
: 실험 동물이 특정 질병에 의해 실험 결과에 영향을 주지 않아야 한다



- 보관소

- 보관되는 종류에 따라 구분
 - ✓ 원료, 자재, 반제품, 완제품, 반품, 부적합 보관소 등
- 자재는 입고부터 출고에 이르기까지 혼입이나 교차오염이 일어나지 않도록 보관
- 원료, 자재의 경우 승인 이전 입고 대기, 시험 대기 장소를 별도로 구축
- 완제품도 시험 대기와 시험 적합 후 제품을 보관하는 보관소를 별도 운영

- 제조소는 허가 받지 않은 사람들이 들어오지 못하도록 하는 절차가 필요