

ANDA QbD(Quality by Design):

즉시 방출 제제 사례

(An Example for Immediate-Release Dosage Forms)

사례 서론

ANDA 신청업체가 QbD 방식으로 의약품을 개발하는 방법을 보여 주는 의약품 개발 보고서 사례 문서이다. 이 사례 문서의 목적은 ANDA 신청업체가 QbD 방식으로 제네릭 제품을 개발할 때 참고할 수 있는 의약품 연구 개발 사례를 설명하고, OGD가 이 정보를 심사에 활용하는 방법에 대한 논의를 촉진하는데 있다.

사례를 최대한 실제적으로 만들려고 했지만, 실제 제품 개발 과정은 이 사례 문서에 기술된 것과 다를 수 있다. 이 문서는 예를 들어 설명하기 위한 것이며, 업체의 경험과 선행 지식 수준에 따라 제품별 실험 강도가 다를 수 있다. 경험과 선행 지식의 파급 영향을 신청 문서에 자세히 기술한다. RA(risk assessment) 프로세스가 경험과 선행 지식을 설명하는 한 가지 방법일 수 있다. 이 문서에 제시된 방법 이외의 다른 의약품 개발 방법을 적용할 수도 있을 것이다.

본문 전체에 걸쳐 주의 사항을 기울임꼴로 나타냈다. 질문과 의견은 GenericDrugs@fda.hhs.gov로 보내기 바란다.

의약품 개발 보고서
IR 제네릭 의약품 QbD 사례

목차

- 1.1 요약
- 1.2 RLD(Reference Listed Drug) 제품의 분석
 - 1.2.1 임상
 - 1.2.2 PK(Pharmacokinetics)
 - 1.2.3 약물 방출
 - 1.2.4 물리 화학적 특성 분석
 - 1.2.5 조성
- 1.3 ANDA 제품의 QTPP
- 1.4 용출 시험 방법 개발 및 파일럿 BE(Bioequivalence) 시험
 - 1.4.1 용출 시험 방법 개발
 - 1.4.2 파일럿 BE(Bioequivalence) 시험
- 2.1 의약품 원료
 - 2.1.1 약효 성분
 - 2.1.1.1 물리적 특징
 - 2.1.1.2 화학적 특징
 - 2.1.1.3 생물학적 특징
 - 2.1.1.4 DS(Drug Substance) 특성 요소 RA(Risk Assessment)
 - 2.1.2 첨가제
 - 2.1.2.1 첨가제 조화성 실험
 - 2.1.2.2 첨가제 등급 선정
- 2.2 의약품
 - 2.2.1 조성 개발
 - 2.2.1.1 조성 변수의 일차 RA(Risk Assessment)
 - 2.2.1.2 약효 성분 입자 크기 선정
 - 2.2.1.3 공정 선정
 - 2.2.1.4 조성 개발 실험 #1
 - 2.2.1.5 조성 개발 실험 #2
 - 2.2.1.6 조성 개발 실험의 결론
 - 2.2.1.7 조성 변수 RA(Risk Assessment) 업데이트
 - 2.2.2 과량(Overage)

- 2.2.3 이화학적/생물학적 특징
- 2.3 제조 공정 개발
 - 2.3.1 의약품 제조 공정의 일차 RA(Risk Assessment)
 - 2.3.2 프리-RC 블렌딩 및 윤활 처리 공정 개발
 - 2.3.3 RC(Roller Compaction) 및 밀링 공정 개발
 - 2.3.4 최종 블렌딩 및 윤활 처리 공정 개발
 - 2.3.5 정제 압축 공정 개발
 - 2.3.6 스케일업: 실험실 스케일, 파일럿 스케일, 상업적 스케일
 - 2.3.6.1 프리-RC 블렌딩 및 윤활 처리 공정의 스케일업
 - 2.3.6.2 RC/밀링 공정의 스케일업
 - 2.3.6.3 최종 블렌딩 및 윤활 처리 공정의 스케일업
 - 2.3.6.4 정제 압축 공정의 스케일업
 - 2.3.7 증명 배치
 - 2.3.8 의약품 제조 공정 RA 업데이트
- 2.4 용기 마개 시스템
- 2.5 미생물학적 특성
- 2.6 조화성
- 2.7 관리 전략
 - 2.7.1 원료 관리 전략
 - 2.7.2 프리-RC 블렌딩/윤활 처리 공정 관리 전략
 - 2.7.3 RC/밀링 공정 관리 전략
 - 2.7.4 최종 블렌딩/윤활 처리 공정 관리 전략
 - 2.7.5 정제 압축 공정 관리 전략
 - 2.7.6 제품 라이프사이클 관리 및 지속적 개선

약어

1.1 요약

이 의약품 개발 보고서는 브랜드 Acetriptan 정제 20 mg(Reference Listed Drug; RLD)의 제네릭 제품인 Acetriptan 정 20 mg의 개발 성과를 요약한 것이다. 이 RLD 제품은 중등도 내지 중증 생리적 증상의 완화를 적응증으로 하는 IR(immediate release) 정제이다. RLD 제품과 비교하여 치료 동등성을 갖는 제네릭 Acetriptan IR 정제를 QbD(Quality by Design) 방식으로 개발했다.

처음에는 약효 성분의 특징, RLD 제품의 특성 분석 결과, RLD 라벨과 예정 환자 집단에 대한 정보를 고려하여, QTPP(Quality Target Product Profile)를 규정했다. 그리고 의약품의 품질 특성 요소(quality attribute; QA)를 충족시키지 못하는 경우에 환자가 처할 위해의 심각성(안전성과 유효성)을 고려하여 CQA(Critical Quality Attribute)를 파악했다. 의약품 조성이나 제조 공정의 변경에 따라 영향을 받을 가능성이 있는 CQA에 중점을 두어 의약품 연구 개발 활동을 추진했다. 정량, 함량 균일성, 용출, 분해 산물 등을 제네릭 Acetriptan 정제의 CQA로 설정했다.

Acetriptan은 용해성이 좋지 않고 투과성이 높은 BCS(Biopharmaceutics Classification System) 클래스 II 화합물이다. 그러므로 처음에는 체내 성능(in vivo performance)을 예측할 수 있는 용출 방법의 개발에 중점을 두었다. 자체적으로 개발한 용출 시험 방법은 1.0%w/v SLS(sodium lauryl sulfate)을 함유한 0.1 N HCl 900 mL와 USP 장치 2(75 rpm)를 사용하는 것이다. 이 방법으로 PSD(particle size distribution)가 서로 다른 Acetriptan으로 만든 제제를 식별하고 파일럿 BE(bioequivalence) 시험 시에 체내 성능을 예측할 수 있다.

연구 개발을 진행하며 RA(risk assessment)를 실시해 잠재 고 리스크 조성 요소와 공정 변수를 파악하고, 제품과 공정 이해를 확보하고 관리 전략을 수립하는데 필요한 실험의 종류를 결정했다. 연구 개발의 결과로 제품/공정 이해가 강화되고 그에 따라 리스크 수준이 완화되었으며, 이를 반영하여 RA(risk assessment)를 업데이트했다.

조성 개발 실험 시에는 컴퓨터 기반(in silico) 시뮬레이션 방법으로 Acetriptan PSD가 체내 성능에 미치는 영향을 평가하고 30 μ m 이하의 d90을 선정했다. 그리고 습식 조립 공정(wet granulation)의 건조 단계에서 Acetriptan이 열에 의해 분해될 가능성이 있으므로, RC(roller compaction) 조립 방법을 선택했다. RLD 제품과 동일한 종류의 첨가제를 선택했다. 그리고 이미 승인 받은 ANDA 123456과 ANDA 456123을 참고하여 첨가제 등급을 선정했다. 이 두 제품은 모두 RC 방법으로 제조된다. 첨가제 이성분 혼합물(binary

mixture) 조화성 실험을 실시했으며, Acetriptan과 스테아린산마그네슘 사이에 상호작용이 발생할 수 있는 것으로 파악되었다. 하지만 최종 제제의 조성 농도에서는 상호작용이 무시할 수 있는 수준인 것으로 확인되었다. 또한 스테아린산마그네슘을 과립외 부분에만 사용함으로써, Acetriptan과 스테아린산마그네슘 사이의 상호작용 가능성을 차단했다.

2종류의 조성 개발 DOE(design of experiment) 실험을 실시했다. 첫 번째 DOE에서는 Acetriptan의 PSD와 과립내 락토오스, MCC(microcrystalline cellulose), CSS(croscarmellose sodium) 농도가 의약품 CQA에 미치는 영향을 조사했다. 두 번째 DOE에서는 과립외 탈크와 스테아린산마그네슘 농도가 의약품 CQA에 미치는 영향을 조사했다. 이 2개 DOE 실험 결과를 바탕으로 조성을 결정했다.

인라인 NIR(near infrared) 스펙트로포토미터 방법을 밸리데이션하고, 블렌드 균일성 모니터 용도로 채택했다. 프리-RC(roller compaction) 블렌딩 단계와 윤활 처리 단계와 관련된 리스크를 줄이기 위한 조치였다. 롤러 압력, 롤러 갭, 밀 스크린 오리피스 크기 등이 RC(roller compaction) 및 통합 밀링 공정 단계의 CPP(critical process parameter)로 확인되었고, DOE 실험을 통해 허용 범위를 파악했다. 최종 블렌딩 및 윤활 처리 공정 단계의 개발을 위한 실험 시에 조사했던 범위에서는, 스테아린산마그네슘 SSA(specific surface area)(5.8-10.4 m²/g)와 회전 횟수(60-100)는 최종 제품 CQA에 영향을 미치지 않았다. 정제 압축 단계의 압축력 허용 범위를 파악했으며, 최적의 경도와 용출 특성을 달성하기 위하여 배치 사이의 리본 상대 밀도(0.68-0.81) 편차에 맞춰 압축력을 조정하기로 했다.

실험실 스케일(5.0 kg)에서 파일럿 스케일(50.0 kg), 다음에 예정 상업적 스케일(150.0 kg)로 스케일업하기 위한 원칙과 계획도 정리한다. 50.0 kg의 CGMP 증명 배치(exhibit batch)를 파일럿 스케일에서 제조했으며, 핵심 BE 시험에서 생물학적동등성이 증명되었다. 연구 개발을 통해 파악된 CPP에 대하여 상업적 스케일 제조 공정의 운전 범위를 추정했으며, 이의 적격성을 추후 평가하고 상업적 제조 시에도 지속적으로 베리피케이션할 예정이다.

마지막으로 일차 RA(risk assessment)에서 잠재 고 리스크 변수로 파악된 공정 파라미터와 물품 특성 요소를 포함하여 관리 전략을 제시한다. IPC(in-process control)와 최종 제품 규격도 관리 전략에 포함시켜 정리한다. 제품 라이프사이클 동안 공정을 지속적으로 모니터링하며, 지식 축적에 따라 관리 전략도 적절하게 조정한다.

제네릭 Acetriptan 정제 20 mg의 연구 개발 활동이 표 1에 정리되어 있다.

표 1. 제네릭 Acetriptan 정제 20 mg의 주요 개발 활동

실험	스케일	섹션
RLD(Reference Listed Drug Product) 분석	N/A	1.2
DS(Drug Substance) 특징 평가	N/A	2.1.1
첨가제 조화성	N/A	2.1.2.1
Acetriptan PSD 선정을 위한 컴퓨터 기반 시뮬레이션 실험	N/A	2.2.1.2
RLD 조성 제제의 직접 압축	Lab(1.0 kg)	2.2.1.3
실험실 스케일 RC 공정 타당성 실험	Lab(1.0 kg)	2.3.3
조성 개발 실험 #1: Acetriptan PSD, MCC/락토오스 비율, CCS 농도의 영향	Lab(1.0 kg)	2.2.1.4
FDA 권장 방법에 의한 용출 시험	N/A	2.2.1.4
자체 용출 시험 방법 개발	N/A	1.4.1
조성 개발 실험 #2: 과립외 스테아린산마그네슘 및 탈크 농도의 영향	Lab(1.0 kg)	2.2.1.5
PSD가 서로 다른 Acetriptan으로 만든 제제와 이를 이용한 파일럿 BE 시험	Lab(1.0 kg)	1.4.2
파일럿 BE 시험용 제제의 용출 시험	N/A	1.4.2
파일럿 BE 시험 #1001	N/A	1.4.2
프리-RC 블렌딩 및 윤활 처리 공정 개발: Acetriptan PSD와 회전 횟수의 영향	Lab(5.0 kg)	2.3.2
블렌딩 엔드포인트 결정을 위한 인라인 NIR 방법 개발	Lab(5.0 kg)	2.3.2
RC 및 통합 밀링 공정 개발: 롤러 압력, 롤러 갭, 밀 스피드, 밀 스크린 오리피스 크기의 영향	Lab(5.0 kg)	2.3.3
최종 블렌딩 및 윤활 처리 공정 개발: 스테아린산마그네슘 SSA와 회전 횟수의 영향	Lab(5.0 kg)	2.3.4
정제 압축 공정 개발: 압축력, 프레스 스피드, 리본 상대 밀도의 영향	Lab(5.0 kg)	2.3.5
스케일업 전략: 실험실 스케일, 파일럿 스케일, 상업적 스케일	N/A	2.3.6
핵심 BE 시험용 증명 배치	Pilot(50.0 kg)	2.3.7

1.2 RLD(Reference Listed Drug) 제품의 분석

1.2.1 임상

RLD(Reference Listed Drug) 제품은 브랜드 Acetriptan 정 20 mg이며 중등도 내지 중증 증상의 완화를 적응증으로 하여 2000년에 미국에서 승인 받은 것이다(NDA211168). RLD 의약품은 심미 목적의 코팅과 분할선(scoring)이 없는 IR 정제이다. 어떠한 개입 행위 없이 "그대로" 정제를 삼킨다. 그러므로 개발하고자 하는 제네릭 제품도 심미 목적의 코팅과 분할선이 없는 IR 정제이다. 라벨에 표시된 최대 일일 용량은 40 mg(1정, 1일 2회 복용)이다. 식사와 관계없이 복용한다. 브랜드 Acetriptan 정 20 mg 전체를 물과 함께 삼킨다.

1.2.2 PK(Pharmacokinetics)

Acetriptan은 경구 투여 시에 잘 흡수된다. 환자에서 Tmax 중앙값은 2.5 시간이다. Acetriptan의 평균 AB%(absolute bioavailability)은 약 40%이다. 고지방 식사와 함께 경구 투여 이후, AUC와 Cmax는 약 8% 증가한다. Acetriptan의 배설 반감기는 약 4시간이다.

1.2.3 약물 방출

Acetriptan 같은 BCS(Biopharmaceutics Classification System) 클래스 II 화합물은 용해성이 좋지 않기 때문에, 이 클래스의 화합물 흡수에 있어서 속도 제한 단계는 약물 방출(drug release)이다. 그러므로 RLD 정의 용출을 철저히 평가했다. 처음에는 이 제품에 대하여 FDA 용출 방법 데이터베이스에 있는 용출 방법을 사용했다(0.1 N HCl + 2.0%w/v SLS(sodium lauryl sulfate) 900 mL, USP 장치 2(패들), 75 rpm). 용출 매체의 온도를 37±0.5°C로 유지했으며, 282 nm 파장에서 흡광도를 측정하여(UV spectroscopy) 약물 농도를 분석했다. 또한 그림 1에 나타난 바와 같이, 여러 매체를 이용해 RLD 정의 약물 방출을 조사했다(pH 4.5 acetate buffer + 2.0%w/v SLS, pH 6.8 phosphate buffer + 2.0%w/v SLS). FDA 권장 방법으로 시험했을 때, RLD 정은 매우 빠른 용출을 보였고 매체의 pH에 대한 민감성은 없었다.

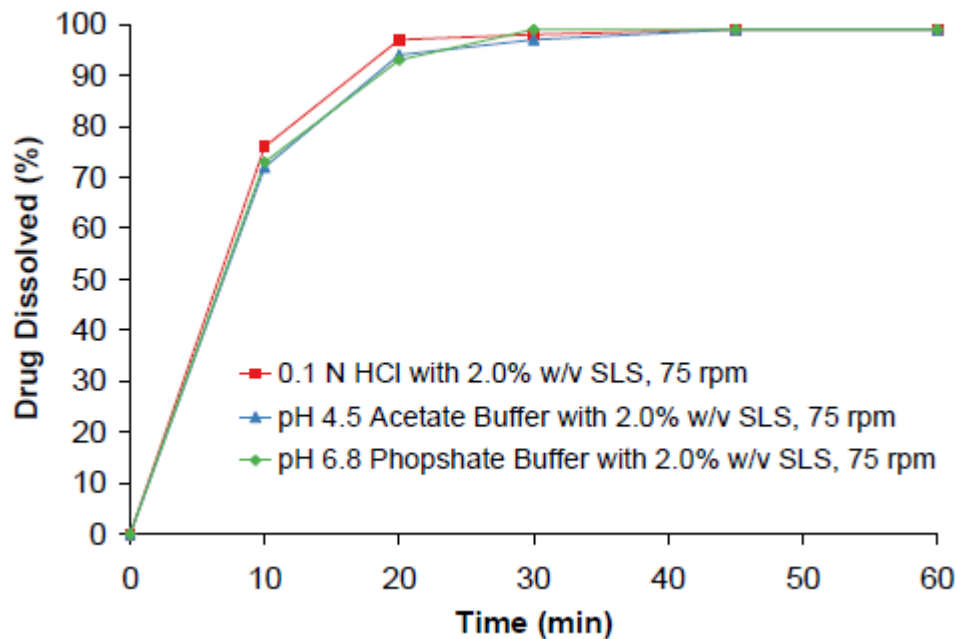


그림 1. 여러 매체 (900 mL)를 이용한 평가에서 나타난 RLD 제품의 용출 프로파일, USP 장치 2, 75 rpm

1.2.4 물리 화학적 특성 분석

RLD 정의 물리 화학적 특성 분석 결과가 표 2에 정리되어 있다. 유효기한에 근접한 제품에서 발생하는 것으로 알려진 분해산물인 ACE12345의 함량도 분석했다.

표 2. 브랜드 Acetripitan 정 20 mg의 물리 화학적 특성 분석

성상	"ACE"가 각인된 흰색의 둥근 정제
배치 번호	A6970R
유효일자	2011년 11월
함량(mg)	20
평균 중량(mg)	201.2
분할선	없음
코팅	없음
직경(mm)	8.02-8.05
두께(mm)	2.95-3.08
부피(mm ³)	150.02(평균값, 이미지 분석 방법)
경도(kP)	7.4-10.1

붕해 시간(min)	1.4-1.6
붕해 상태	미세 분말로 급속하게 붕해
정량(%w/w 표시량)	99.7-100.2
유연 성분 1(RC1)(%)	ND
유연 성분 2(RC2): ACE12345(%)	0.41-0.44
유연 성분 3(RC3)(%)	ND
유연 성분 4(RC4)(%)	ND
최고 수준의 미지 개별 불순물 함량(%)	0.07-0.09

1.2.5 조성

RLD 제품의 표시 자재, 특허 문헌 및 역공학(reverse engineering) 결과 등에 근거하여, 브랜드 Acetriptan 정 20 mg의 조성을 파악했다(표 3). 각 첨가제의 양은 과거 경험과 일치하며, FDA 승인을 받은 경구 제제 비활성 성분 데이터베이스(inactive ingredient database; IID)의 수준보다 낮다.

표 3. 브랜드 Acetriptan 정 20 mg의 조성

성분	기능	양/정(mg)	%(w/w)
Acetriptan, USP	주성분	20.00	10
Lactose Monohydrate, NF	부형제	64-86	32-43
Microcrystalline Cellulose(MCC), NF	부형제	72-92	36-46
Croscarmellose Sodium(CCS), NF	붕해제	2-10	1-5
Magnesium Stearate, NF*	윤활제	2-6	1-3
Talc, NF	활택제/윤활제	1-10	0.5-5
총 중량		200.0	100

* 스테아린산마그네슘의 양은 EDTA를 이용한 마그네슘 적정 방법으로 분석.

총 125페이지입니다.

파일 (**Printable PDF**) 구입을 원하시는 분은 gmpeye@hanmail.net으로 연락 주시기 바랍니다.