

Quality by Design for ANDA:**변형 방출 제제 사례****(An Example for Modified Release Dosage Forms)****사례 서론**

ANDA 신청업체가 QbD 방식으로 의약품을 개발하는 방법을 보여 주는 사례 문서이다.

이 문서의 목적은 ANDA 신청업체가 QbD 방식으로 개발 작업을 진행하는 경우에 참고할 수 있는 의약품 연구 개발 사례를 제시하고 OGD가 심사 시에 이 정보를 활용하는 방법에 대한 논의를 촉진하는데 있다.

사례를 최대한 실제적으로 만들려고 했지만, 실제 제품의 개발 과정은 이 사례 문서에 기술된 것과 다를 수 있다. 이 문서는 예를 들어 설명하기 위한 것이며, 업체의 경험과 지식 수준에 따라 제품별 실험 강도가 다를 수 있다. 경험과 지식의 파급 영향을 신청 서류에 자세히 기술한다. RA(risk assessment) 프로세스가 경험과 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. 질문이나 의견은 GenericDrugs@fda.hhs.gov로 제출한다.

의약품 개발 보고서
MR 제네릭 의약품 QbD 사례

목차

- 1.1 개요
- 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 이화학적 특성 분석
 - 1.2.5 조성
- 1.3 ANDA 제품의 QTPP(Quality Target Product Profile)
- 1.4 용출 시험 방법 개발 및 생물학적동등성 시험
 - 1.4.1 예측적 용출 시험 방법의 개발
 - 1.4.2 IVIVR의 확립
 - 1.4.3 핵심 생물학적동등성(Pivotal 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 약효 성분 특성 요소의 RA(Risk Assessment)
 - 2.1.2 첨가제
 - 2.1.2.1 IR 과립의 첨가제
 - 2.1.2.2 ER 코팅 비드의 첨가제
 - 2.1.2.3 Example MR 정 10 mg의 첨가제
- 2.2 의약품
 - 2.2.1 조성 개발
 - 2.2.1.1 조제 성분의 일차 RA(Risk Assessment)
 - 2.2.1.2 IR 과립 조성 개발
 - 2.2.1.3 ER 비드 조성 개발
 - 2.2.1.4 프로토타입 정제 조성 개발
 - 2.2.1.5 프로토타입 정제 조성과 BE 시험

2.2.1.6 조제 성분의 RA(risk assessment) 업데이트

2.2.2 과량

2.2.3 이화학적/생물학적 특징

2.3 제조 공정 개발

2.3.1 의약품 제조 공정 일차 RA(Risk Assessment)

2.3.2 IR 과립 공정 개발

2.3.3 ER 비드 공정 개발

*2.3.3.1 약물 레이어링 공정 개발**2.3.3.2 ER 중합체 코팅 공정 개발*

2.3.4 블렌딩 및 율환 처리 공정 개발

2.3.5 정제 압축 공정 개발

2.3.6 증명 배치

2.3.7 스케일업

*2.3.7.1 IR 과립 공정 스케일업**2.3.7.2 ER 비드 약물 레이어링 및 중합체 코팅 스케일업**2.3.7.3 블렌딩과 압축 공정의 스케일업*

2.3.8 의약품 제조 공정 RA(Risk Assessment) 업데이트

2.4 용기 마개 시스템

2.5 미생물학적 특성

2.6 조화성

2.7 관리 전략

2.7.1 IR 과립의 관리 전략

2.7.2 ER 코팅 비드의 관리 전략

2.7.3 Example MR 정 10 mg 관리 전략

2.7.4 제품 라이프사이클 관리와 지속적 개선

A.1 부록 I

약어

1.1 개요

이 의약품 개발 보고서는 치료 완화(therapeutic relief)를 적응증으로 하는 RLD(Reference Listed Drug) 의약품(브랜드 MR 정 10 mg)의 제네릭 제품인 Example MR 정 10 mg의 개발 경위를 요약한 것이다. Example MR 정의 안전성과 유효성, 품질을 보장할 수 있는 정제 조성과 제조 공정을 QbD 방식으로 개발했다.

처음에는 약효 성분의 특징, RLD 제품의 특성 분석 자료, RLD 라벨에 기재된 정보와 예정 환자 집단을 고려하여 QTPP(quality target product profile)를 설정했다. QTPP의 모든 항목을 달성할 수 있게 Example MR 정을 설계했다. 하지만 의약품 조성이나 제조 공정의 변경에 의해 영향을 받을 가능성이 있는 CQA(critical quality attribute)에 중점을 두어 의약품 개발을 진행했다. Example MR 정의 CQA로는 물리적 특성(크기와 분리성), 정량, 함량 균일성, 약물 방출이 있다.

Example MR 정은 화학적으로 안정한 BCS 클래스 I 화합물인 약효 성분 Z를 함유한다. RLD 제품과 마찬가지로, IR(immediate release) 과립, ER(extended release) 코팅 비드, 과립외 완충제(extragranular cushioning agent), 기타 첨가제를 압축하여 분할선이 있는 Example MR 정제를 만들었다. ANDA aaaaaa 문서에 IR 과립의 승인 받은 조성과 제조 공정이 기술되어 있다. 콜리코트(Kollicoat) SR 30 D를 방출 속도 제어 중합체로 선정했으며, DOE(Design of Experiments) 방법으로 최적의 조성을 확립했다. 2개 등급의 MCC(microcrystalline cellulose)를 최적의 비율로 사용하여 IR 과립과 ER 코팅 비드가 분리되지 않게 했다. 최적의 조성에 적합한 붕해제(sodium starch glycolate)와 윤활제(magnesium stearate) 농도도 파악했다.

개발 프로그램의 핵심 요소는 예측적 용출 방법(predictive dissolution method)이었다. 초기 프로토타입 제제(F-1)(첫 파일럿 생물학적동등성(bioequivalence; BE) 시험에 사용했으나 결과가 부적합했던 것)을 이용하여 용출 조건을 광범위하게 평가하고 예측적 용출 방법을 개발했다(USP 장치 3, 10 dpm, pH 6.8 인산염 완충액 250 mL). 이후 BE 시험을 통해 RLD 성능 수준을 달성하는데 필요한 이론 중합체 코팅 수준을 파악했다. BE 시험에서 확보한 PK(pharmacokinetic) 데이터를 활용하여 IVIVR(in vitro-in vivo relationship)을 확립했다. 이 예측적 용출 시험 방법을 최종 의약품의 품질 관리 시험에 사용할 예정이다.

개발 과정 전반적으로 RA(risk assessment)를 실시하여 제제 조성과 공정 변수 가운데 "고 리스크(high risk)" 부분을 파악하고, 지식 강화를 위해 어떤 실험이 필요한지 정했다.

다음에 제품과 공정에 대한 이해 수준이 높아지고 리스크 수준이 낮아짐에 따라, 이를 반영하여 RA(risk assessment)를 업데이트했다.

IR 과립 공정은 이미 확립된 상태이므로, 이 개발 보고서는 ER 비드와 최종 정제 공정 개발의 4개 주요 단계에만 중점을 둔다. 1) 약물 레이어링(drug layering), 2) ER 중합체 코팅, 3) 블렌딩과 윤활 처리 공정, 4) 압축 공정. ER 비드의 중합체 코팅과 약물 레이어링 모두에 하부 스프레이 유동상 공정(bottom spray fluid bed process)을 적용했다. 확산성 혼합(diffusive mixing) 방법으로 최종 블렌드를 만들고, 이 블렌드를 압축하여 분할선이 있는 정제를 만들었다. 단위 공정마다 RA(risk assessment)를 실시하고 DOE 방법으로 실험하여, 고 리스크 변수를 조사하고 CMA(critical material attributes)와 CPP(critical process parameters)를 정했다. 인라인 NIR 방법을 밸리데이션한 다음에 블렌드 균일성을 모니터하고 블렌딩 단계와 관련된 리스크를 완화하는데 활용했다. 공정 최적화 활동을 통해 파일럿 스케일의 디자인 스페이스를 설정했다. 파일럿 스케일로 제조한 증명 배치(exhibit batch)를 이용하여 핵심 BE 시험을 실시했으며, 이 시험에서 RLD 대비 동등성이 증명되었다.

상업적 스케일로 제조한 첫 번째 베리피케이션 배치(verification batch)의 용출 시험 결과가 적합하지 않았다. 조사를 실시했으며, 파일럿 스케일로 제조한 비드에 비하여 상업적 스케일로 제조한 비드의 필름 코팅이 더 두꺼운 것으로 밝혀졌다. 공정 효율 차이 때문으로 생각되었다. 두 번째 베리피케이션 배치를 제조할 때는, 상업적 스케일의 공정 효율 개선을 감안해 이론 중합체 코팅 수준을 30%에서 28%로 낮췄다. 이와 같이 조성을 변경하여 만든 제품은 CQA 기준에 모두 부합했다.

초기 RA(risk assessment) 과정에서 잠재 고 리스크 변수로 파악된 투입 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 포함하여 관리 전략을 수립했다. 또한 반제품과 완제품 규격도 이 관리 전략에 포함시켰다. 제품 라이프사이클 동안 공정을 모니터하고, 추가로 확보되는 지식을 활용해 상황에 따라 관리 전략을 조정할 예정이다.

표 1은 Example MR의 개발 일정을 정리한 것이다.

표 1. 순서별 Example MR 10 mg 정의 개발 활동

실험	스케일	페이지
RLD 제품 분석	N/A	7
DS(drug substance) 특징 평가	N/A	31
첨가제 조화성	N/A	37
위약 비드(placebo bead)로 압축한 IR 과립의 용출	Lab (1 kg)	48
결합제 최적화와 약효 성분 고체 상태 안정화 실험	Lab (1 kg)	53
약물 레이어링 공정 개발 - 타당성 조사 및 최적화 실험	Lab (4 kg)	106
위약 과립으로 압축한 약물 레이어드 비드의 용출	Lab (1 kg)	55
ER 중합체 코팅 조성 타당성 조사와 최적화 실험	Lab (1 kg)	63
ER 중합체 코팅 공정 개발 - 타당성 조사, 스크리닝, 최적화 실험	Lab (4 kg)	128
블렌딩 엔드포인트 결정을 위한 NIR 방법	N/A	148
프로토타입 정제 조성 실험 - 부형제, 붕해제, 윤활제 최적화	Lab (4, 10 kg)	75
1차 파일럿 BE 시험을 위한 조성 개발(프로토타입 F-1)	Lab (4 kg)	84
프로토타입 F-1을 이용한 첫 파일럿 BE 시험	N/A	17
2차 파일럿 BE 시험을 위한 조성 개발(F-2, F-3)	Lab (4 kg)	86
프로토타입 F-2와 F-3을 이용한 2차 파일럿 BE 시험	N/A	27
예측적 용출 방법과 IVIVR의 개발	N/A	18
약물 레이어링 공정 견고성 실험	Pilot (40 kg)	115
ER 중합체 코팅 공정 견고성 실험	Pilot (40 kg)	139
ER 비드 경화 공정 확증 실험	N/A	143
블렌딩 공정 실험 - 분리 현상 조사 및 공정 파라미터 최적화	Pilot (40 kg)	149
정제 압축 공정 개발 - 공정 파라미터의 최적화	Pilot (40 kg)	163
핵심 BE 시험	Exhibit (40 kg)	28
증명 배치	Exhibit (40 kg)	171
상업적 제조 규모로 스케일업	Commercial (180 kg)	172

1.2 RLD(Reference Listed Drug) 제품의 분석

1.2.1 임상

RLD 제품은 브랜드 MR 정 10 mg이며 이 제품은 IR(immediate release) 컴포넌트와 ER(extended release) 컴포넌트로 구성된 MR(modified release) 제제이다. RLD 제품은 2009년에 미국에서 승인 받았으며(NDA aaaaaa), 적응증은 치료 완화(therapeutic relief)이다. CNS를 통해 작용하는 Z가 주성분이나, 정확한 작용 메커니즘은 모르는 상태이다. 브랜드 MR 정 10 mg은 2005년에 승인 받은 브랜드 IR 정 3 mg(NDA bbbbbb)을 바탕으로 개발되었다. Example IR 정의 ANDA(ANDA aaaaaa)가 2010년에 승인되었다.

브랜드 MR 정은 IR 제품과 마찬가지로 치료 완화 효과의 즉각적인 발생과 치료 효과의 유지를 목적으로 개발된 1일 1회 투여 제품이다. 성인의 권장 복용량은 1일 1회, 10 mg이다. 하지만 1일 최대 투여량을 20 mg까지 증가시킬 수 있다. 분할선이 있어 5 mg 용량으로 용이하게 나눌 수 있다. 약물을 신속하게 제거하지 못하는 간부전 환자나 노인 환자인 경우에 분할하여 복용할 수 있다. 알코올과 함께 섭취하는 경우에 용량 덤프(dose dumping)이 발생할 위험이 있음을 라벨에 표시한다.

1.2.2 PK(Pharmacokinetics)

Z는 비활성 대사산물인 Z*로 대사되며 반감기는 약 5시간이다. 오리지널 브랜드 IR 제제는 Z의 반감기가 짧아 약물의 치료 효과 유지가 제한되었으며, 그에 따라 8시간마다 투약해야 했다. 브랜드 MR은 두 단계(IR 단계 \Rightarrow ER 단계)로 약물을 방출함으로써 이 문제를 해결할 수 있게 설계되었다. 제품 라벨에 의하면, 치료 효과가 즉시 나타나는 첫 2시간 동안 IR 제품(3 mg)과 동등한 혈중 농도에 도달한다(IR 단계). 다음의 ER 단계에서는 24시간 동안 약물의 혈중 농도가 일정하게 유지되고 치료 효과도 유지된다. 식품에 의한 영향은 없고 식사와는 무관하게 복용할 수 있다고 제품 라벨에 표기되어 있다. 해당 제품 관련 참고 문헌과 공표된 검토 자료(FOI)에 의하면, 브랜드 MR의 PK 프로파일은 그림 1과 같다.

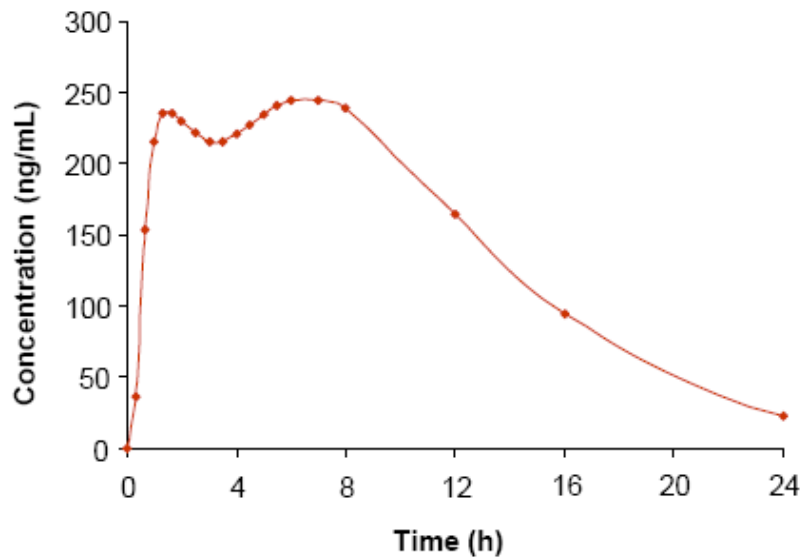


그림 1. 브랜드 MR 정 10 mg의 혈중 농도 변화

1.2.3 약물 방출

브랜드 MR 정제의 약물 방출 특성을 USP 장치 2를 이용해 조사했다(50 rpm, 물, 0.1 HCl, pH 4.5 인산염 완충액, pH 6.8 인산염 완충액을 포함한 각종 매체 900 mL)(그림 2). 또한 정제 전체와 절반으로 절단한 정제의 약물 방출 프로파일도 조사해 그림 2에 나타냈다.

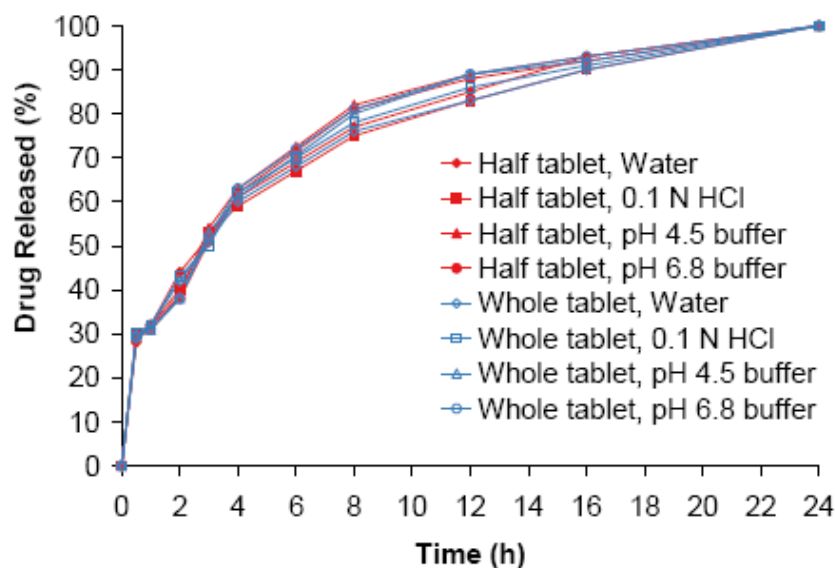


그림 2. 브랜드 MR 정제 전체와 1/2 분할 정제의 약물 방출 프로파일,
USP 장치 2, 50 rpm, 900 mL

약물 방출 데이터를 바탕으로 RLD 제품의 특성을 다음과 같이 3가지로 정리할 수 있다.

1. 2단계 체외 약물 방출을 고려하면, 브랜드 MR 정은 IR(표시 용량의 30%)과 ER 컴포넌트(표시 용량의 70%)를 모두 함유한다고 생각된다. 그림 1과 같이 첫 번째 최고 혈중 농도 도달에 기여하는 것(약효의 일차 발생)이 IR 성분이다. ER 성분은 2차 최고 농도 확보에 기여하고, 지속적인 약물 방출로 약효가 유지되게 한다.
2. 약물 방출은 pH와 무관하게 발생한다.
3. 정제 전체와 1/2 정제의 약물 방출 특성은 유사하다.

RLD 제품과 동등한 방출 프로파일을 확보하기 위하여, 신속한 방출(30분 이내, 표시 용량의 30%)과 지속적 방출(30분부터 24시간, 나머지 70%) 방식으로 약물 방출이 일어나게 Example MR 정 10 mg의 약물 방출 프로파일을 설계했다. USP 장치 2(50 rpm, pH 6.8 인산염 완충액 900 mL)를 이용하여 용출 시험을 실시했다.

1.2.4 이화학적 특성 분석

브랜드 MR 정의 이화학적 특성이 표 2에 정리되어 있다. 봉해 실험 결과와 광학 현미경 및 SEM 관찰 결과(그림 3a, 3b, 3c)를 고려하면, 브랜드 MR 정은 2~3개 중합체 층으로 코팅된 비드(~0.45 mm)로 구성된다.

표 2. 브랜드 MR 정 10 mg의 이화학적 특성

성상	분할선의 한쪽에 "XX"가 표시되어 있고, 다른 쪽에 "234"가 표시된 흰색의 캡슐형 정제
배치 번호	A0420B
유효일자	June 2009
함량(표시량)	분할선이 있는 각 정제는 Z 10 mg을 함유한다.
평균 중량(mg)	250.70
분할선	있음. 2개로 분할됨.
코팅	코팅 없음
길이(mm)	10.97~11.02
넓이(mm)	5.48~5.53

두께 (mm)	5.73~5.77
체적 (mm ³)	207.50, 이미지 분석 방법으로 측정
경도 (kP)	10~12
붕해 시간	1분 30초
붕해 관찰	정제 붕해 이후 비드 관찰
광학 현미경 관찰	정제 횡단면 - 비드 직경 ~0.45 mm
SEM	완전한 상태의 비드, 중합체 코팅 2~3층
정량(% w/w, 표시량 대비)	100.2
미지 개별 불순물, 최고 함량	0.10

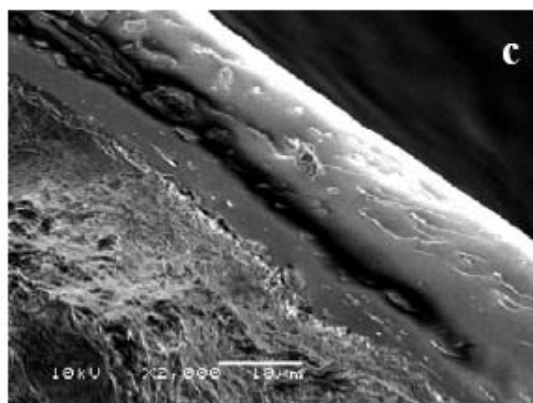
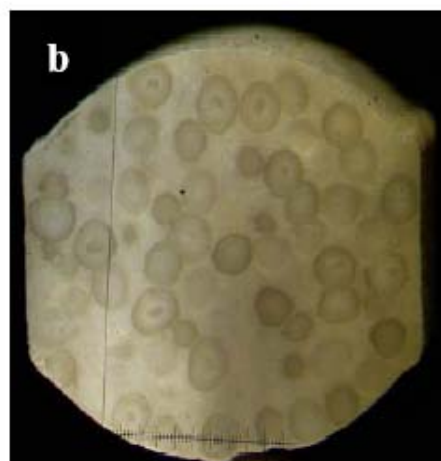
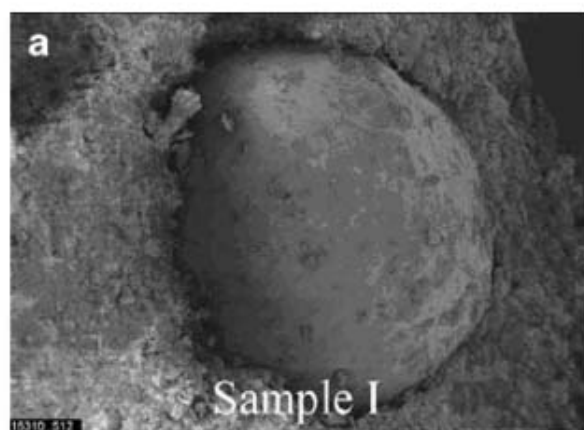


그림 3. 브랜드 MR 정 10 mg: (a, b) 정제 횡단면, (c) 비드 횡단면, 2~3개 중합체 코팅층

총 200페이지입니다.

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