

초기 제형 개발 전략

ASD 기법에서 MBP 규모 유연성과 우수한 회수, 입증된 효과 및 상업적 성공 '장점'

글_ 최덕순 박사(Kashiv Pharma, Bridgewater, NJ, USA)

서론

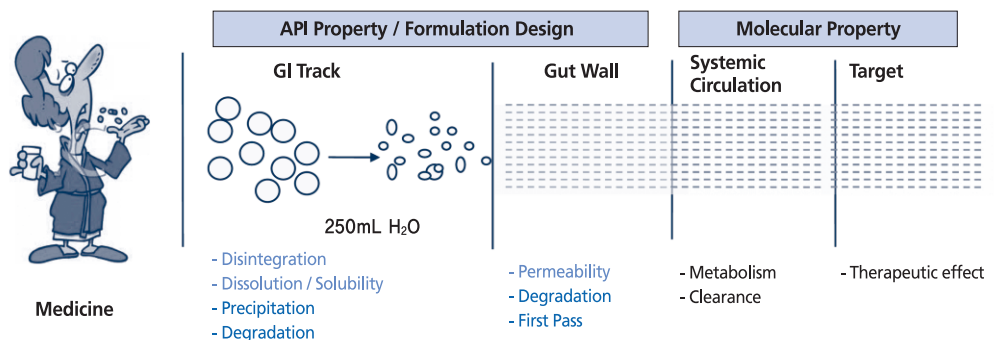
신약 개발은 시간과 비용이 소요되고 위험 부담이 큰 과정이다. US GAO 보고서에 따르면 신약 한개를 출시하는 데는 15년 이상이 소요되며 엄격한 과학 및 규제 장벽을 넘어 빛을 보게 되는 화합물은 1만 개 가운데 단 1개에 불과하다.¹⁾ New Drug Development, Report to Congressional Requesters, GAO, Nov 2006 최근 Roche 내부 보고서 역시 단일 의약품 개발에 소요되는 비용은 약 1,000,000,000 CHF 및 7,000,000 연구시간이라고 밝히고 있다. 이와 같이 막대한 시간과 비용이 소요되는 투자에도 불구하고 많은 제약회사가 파이프라인 감소와 생산성 저하에 시달리고 있다.

파이프라인을 개선하고 성공률을 개선하는 방안에 대해서는 무수한 논쟁과 논의가 이루어졌다. 약학의 관점에서 성공확률을 개선하는 방안은 i) 적절한 약물 분자를 임상 후보로 선별하는데 도움이 되는 초기제형(preformulation) 전략을 개발하고 ii) 후보로 선정되면 흡수 문제를 극복하는 방안을 적극적으로 모색하는 것이다. 이러한 목표를 위해 Roche는 '제형개발시 고려사항들' 정하여 운영하고 있다.

사전제형을 위한 검토 논점

그림 1에 예시하듯이 경구 투여 약물은 소화기액에 용해되어 장관막을 통해 순환계로 이동한 후 치료 효과를 내야 할 표적에 전달되어야 한다.

■ 그림 1. 의약품 복용 시 통과 경로 예시



1) New Drug Development, Report to Congressional Requesters, GAO, Nov 2006

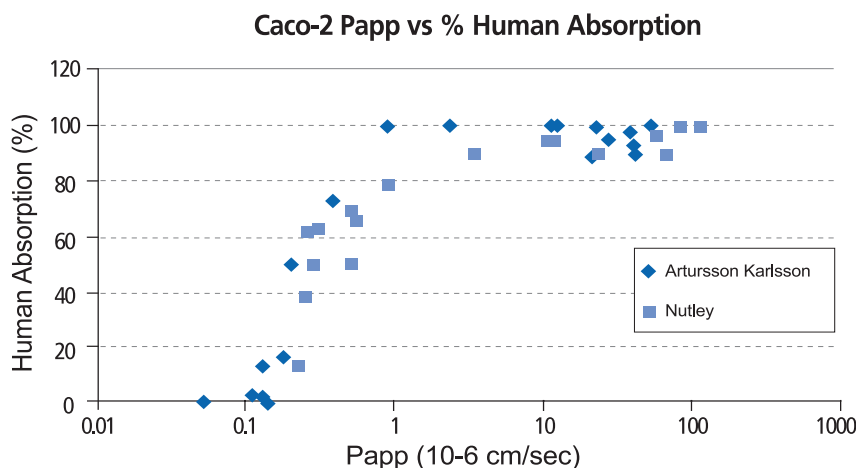


MAD (최대 흡수 복용량)는 경구투여약이 최대로 흡수될 수 있는 예측치 용량이다. MAD가 표적 용량에 미달할 경우에는 불완전 흡수가 예상된다. 초기 전임상 단계에서 DMPK 파라미터들이 없을 경우 간이 cMAD 식을 순위 지정에 사용할 수 있으며,²⁾ W. Curatolo, Pharm. Sci & Tech. Today, 1998, 1(9), 387 이는 본질적으로 용해도와 투과도 매개변수의 함수이다.

$$cMAD = K_a \cdot S_{pH} \cdot V_{si} \cdot t$$

투과도는 caco-2 모델을 이용하여 평가할 수 있다. Artusson et al³⁾ P. Artusson, K. Karlsson, Biochem Biophys Res Commun, 1991, 175(3), 880 에 따르면 caco-2 투과도를 이용하여 인체 흡수를 예측할 수 있다. Roche에서 수행된 연구 역시 흡수와 caco-2 데이터 간에 유사한 결론을 입증하였다. (그림 2) caco-2 시험은 의약품 설계 시 투과도 예측이 개선되어 현재 약물 발견 환경에 일반적으로 사용되지 않지만 caco-2는 여전히 생체에 근접한 정보로서 장점을 지닌다.

■ 그림 2. 인체 흡수와 Papp의 상관관계



용해도는 속도론 또는 열역학을 이용하여 실험적으로 평가할 수 있다. 속도론 용해도는 흔히 후보 선별 시 순위를 매기는데 사용되며 열역학 용해도는 선정된 후보의 실제 용해도를 판단하는데 사용된다. 용해도는 약물의 흡수에 중대한 영향을 미친다고 이해해야 한다.

용해도는 약물의 결정구조와 밀접한 관계가 있다. 다형체는 저마다 용해도가 다르게 나타나기 때문에 다형성은 생체이용률에 중대한 영향을 미친다. 그림 3은 carbamazepine⁴⁾ Y. Kobayashi, et al. Int. J. Pharm, 2000, 193 (2), 137 및 vermurafenib의 사례를 예시한다. N. Shah et al. J. Pharm Sci, 2013, 102(3), 967.⁵⁾ 다형체 연구는 임상 후보 선정 전에 수행해야 하며 최종 API 형태는 충격 가능성을 방지하기 위해 GLP 연구 전에 선정해야 한다.

2) W. Curatolo, Pharm. Sci & Tech. Today, 1998, 1(9), 387

3) P. Artusson, K. Karlsson, Biochem Biophys Res Commun, 1991, 175(3), 880

4) Y. Kobayashi, et al. Int. J. Pharm, 2000, 193 (2), 137

5) N. Shah et al. J. Pharm Sci, 2013, 102(3), 967

■ 그림 3. 생체이용률에 관한 carbamazepine의 다형성

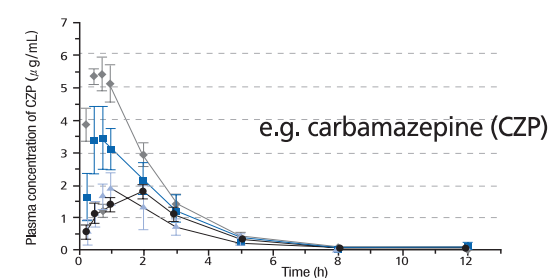


Fig. 10. Plasma concentration-time curves of CZP polymorphs and dihydrate after oral administration to dogs (n =4; mean ±S.E.). Dose: 200 mg/body. ◆ : Solution, ■ : Form I, ● : Form III, ▲ : Dihydrate.

Table 3
Pharmacokinetic parameters of CZP polymorphs and dihydrate after oral administration in dogs (n =4; mean ±S.E.) *

	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	AUC (μg.h/ml)	Relative BA (%)
Dose: 200mg/body				
Solution	5.59±0.45 ^a	0.6±0.1 ^a	13.25±1.20 ^a	100.0 ^a
Form I	4.29±0.41 ^b	1.1±0.4 ^b	9.10±1.00 ^b	68.7 ^b
Form III	2.36±0.65 ^c	1.3±0.4 ^b	6.33±2.39 ^c	47.8 ^c
Dihydrate	1.90±0.38 ^c	0.8±0.1 ^a	4.39±1.30 ^c	33.1 ^c

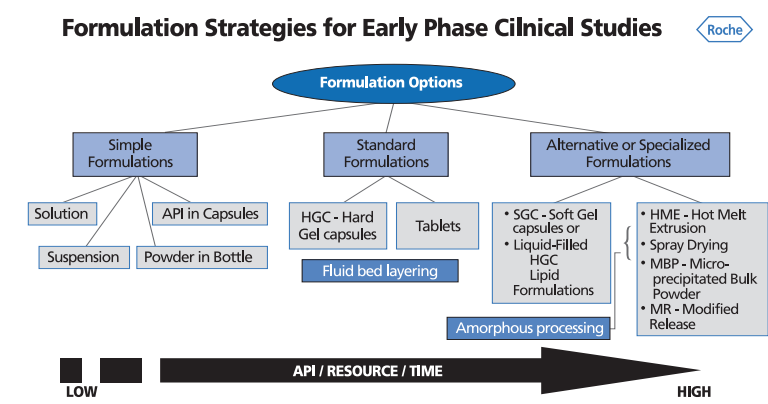
* Different superscripts indicate significant differences among the means (P <0.05) and same superscripts indicate no significant difference.

난용성 화합물의 전달

약학의 관점에서 이상적인 임상 후보는 투과성과 용해성을 갖고 화학적으로 안정되고 다형태를 관리할 수 있고 만족스러운 PK 프로필을 증명해야 한다. 용해도가 높을수록 약으로서 갖추어야 할 성질이 좋아지지만 실제로 신약개발 현장에서는 점점 난용성 약물이 많이 등장하고 있다. 조사 결과에 따르면 현재 개발 중인 약물의 약 85%가 난용성이다.⁶⁾ Sigrid Stokbroekx (2008). 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona Roche에서도 유사한 결과가 확인되었다. 2000년부터 2007년까지 GLP와 임상연구에 투입된 화합물을 분석한 결과 화합물 가운데 87%가 난용성으로 나타났다.

일반적으로 독성 평가를 위해서는 노출을 증가시켜야 하는데 이런 점에서 난용성 화합물은 많은 어려움을 초래한다. 독성실험용 제형 개발을 위해서는 다양한 제형 전략을 이용할 수 있다. (그림 4) 난용성 화합물에 대해서는 비정질(amorphous) 제형이 노출을 증가시키는 데에 도움을 준다.

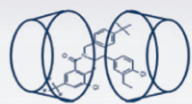
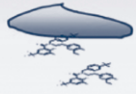
■ 그림 4. 사전임상 제형에 대한 제형 전략



6) Sigrid Stokbroekx(2008). 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona

임상 투여 제형 개발에 대해서는 다양한 제형 방식을 이용하여 용해도 문제를 극복할 수 있다. 여기에는 입자 크기의 축소나 가용화제의 사용, 착화제의 사용, 지질 제형, 등이 포함된다.

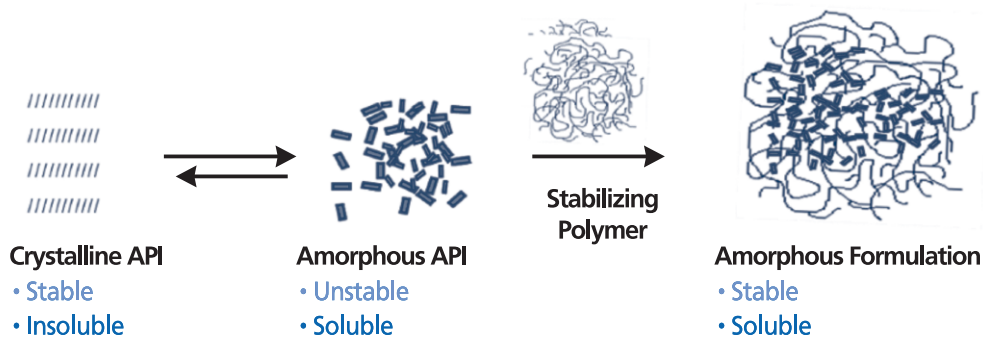
■ 그림 5. 용해도 부족을 해결하기 위한 제형 접근방식의 예시

Salts 	SEDDS/SMEDDS 	Nanoparticles Polymeric micelles Dendrimers	Amorphous (high dissolution rate and super saturation) 
Particle size reduction 	Complexes Co-crystals 	Crystalline Solid Dispersion 	

비정질 고형 분산체 개발

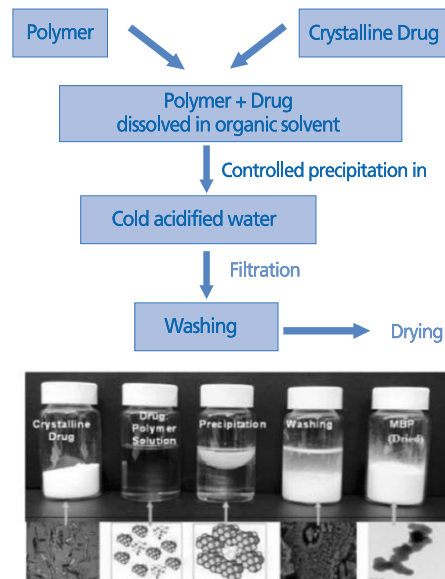
전통적인 제형 전략으로 원하는 생체이용률을 얻을 수 없는 경우 비정질(amorphous) 제형을 대체 경로로 사용할 수 있다. 그러나 비정질 제형은 열역학적으로 불안정하고 결정질 상태로 복귀하여 용해도가 개선된 것을 소용없게 만들 수 있다는 사실을 이해해야 한다. 비정질 안정성을 얻는 방법 중 하나는 안정화 중합체를 이용하여 비정질 고형 분산체를 개발하는 것이다.

■ 그림 6. 비정질 고형 분산체의 개념



비정질 고형 분산체 제조 시 중합체와 활성 제약 성분(API)은 분무 건조나 용융 압출, 유동층 계층화 기법을 이용하여 혼합 가공된다. 이러한 기법은 다양한 API에 적절한 해결책을 제시했지만, 일반적으로 ‘벽돌가루’라고 하는 일부 화합물은 용해점이 높고 열적으로 불안정하거나 휘발성 유기 용제의 용해도가 부족하기 때문에 이러한 기법을 손쉽게 이용하기 어렵다. Roche는 DMA(N, N dimethylacetamide)와 같은 초강력 용제의 뛰어난 용해력과 용제 조절 혼합침전의 개념을 활용하여 미세침전 혼합 산제(MBP) 기술로 알려진 혁신 기술을 개발하였다. 이러한 기법에서 약물과 이온 중합체는 유기용제에 혼합 용해된다. 그런 다음 온도와 pH를 조절한 수성 매체에 이를 전달하여 통제된 혼합침전을 유도한다. 혼합침전물은 여과, 세척, 건조한다. (그림 7) 여기에서 생성되는 MBP 분말은 분사가 분산된 비정질 고형 분산체이다.

■ 그림 7. MPB 공정 개략도



1. Dissolve drug and polymer in common solvent completely, leaving no crystalline seeds
2. Coprecipitation of drug & polymer in acidic water
3. Filtration of MBP
4. Rinsing, washing and isolation of MBP
5. Drying
6. Milling as needed

* Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs; Shah N, et. al., Int J Pharm 438 (2012) 53-60

사례연구

사례 1 GLP 연구에 사용되는 화합물 M

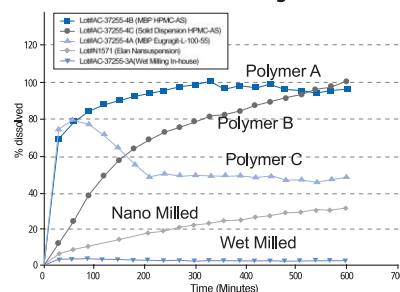
First-in-class 신약 M은 항암제로서 임상 후보로 지정되었다. 이는 비정질 API로 출시되었으며 초기 PK 연구는 CD 제형을 대상으로 했다. GLP 연구 과정에서 독성 연구를 진행하는 중에 약물을 급격하게 침전되어 비정질 API가 결정화되었다(745,000 - 4,500). 이는 MBP 기술을 이용하여 비정질 고형 분산체로 새로 제조되었다. 노출이 복원되었을 뿐 아니라(820,000) 가변성도 크게 완화되어 시간 손실을 최소한으로 하여 독성 연구를 마칠 수 있었다.

■ 그림 8. 사전임상 독성 제형 및 PK 데이터

125 mg/kg Dog PK / TK Study Result			
Physical Forms	Formulation	AUC (n = 4)	Study
Amorphous	CD Formulation	745,000 ng * h/ml	PK
Amorphous	Klucel Suspension	555,000 ng * h/ml	PK
Amorphous w/seeds?	CD Formulation	380,000 ng * h/ml	PK
DRF Batch - precipitates	CD Formulation	4,500 ng * h/ml	DRF / TK

125 mg/kg Dog PK / TK Study Result	
Formulation	AUC (n = 4)
Wet Milled (Crystalline)	4,500 ng * h/ml
Nano Milled (Crystalline)	11,000 ng * h/ml
Amorphous Formulation	820,000 ng * h/ml

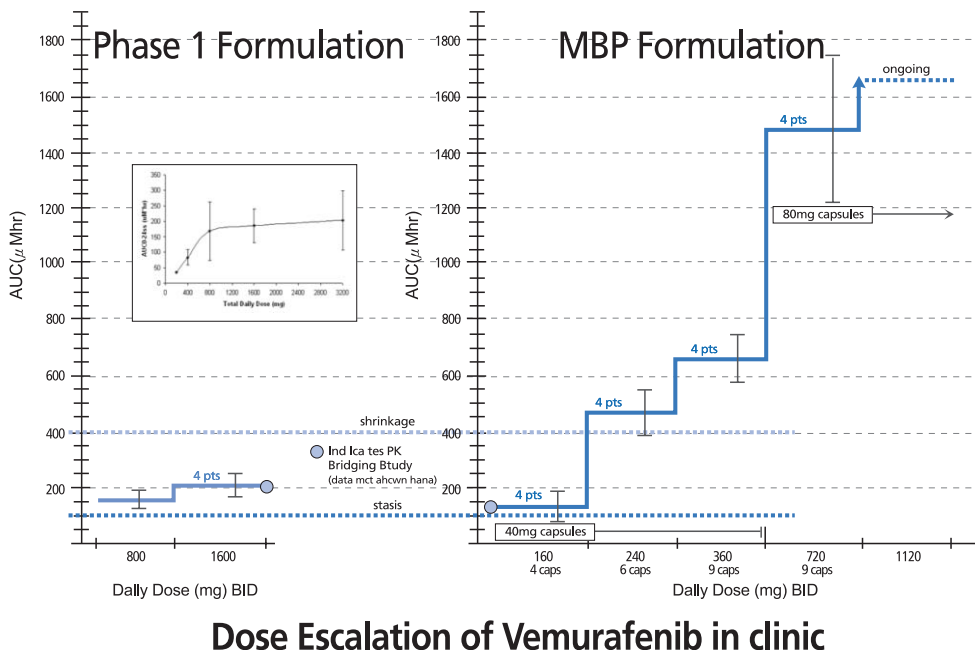
Dissolution Profile of Drug



사례 2 – Zelboraf (vemurafenib)의 개발

Vemurafenib는 전이성 흑색종 적응증에 대한 1상 연구 주에 Plexxikon사의 라이선스를 취득하였다. 화합물은 심각한 불용성을 나타냈다($0.01 \mu\text{g/mL}$). 임상 성과의 전망은 밝았지만 생체이용률 저하와 가변성 증가, 흡수 포화 등의 문제가 있었다. (그림 9 왼쪽 그래프) 설상가상으로 1상 캡슐에 사용된 불안정한 다형체 1형은 안정적인 다형체 2형으로 변환하기 시작하였으며 1상 연구 도중 노출이 추가로 감소되었다. 프로젝트는 중단되었다. Roche 연구진은 요청에 따라 MBP 기술을 이용하여 약물 제형을 새로 만든 결과 노출이 크게 개선되었다. (그림 9 오른쪽 그래프) MBP 제형에 힘입어 vemurafenib는 임상연구를 성공리에 마치고 2011년 승인을 받았다. 제형팀이 혁신 기술을 고안했기 때문에 가능한 일이었다.

■ 그림 9. 1상캡슐과 MBP 제형의 비교



결론

임상 후보물질은 적절한 투과성과 용해도 등 약물이 갖추어야 할 속성을 보유해야 한다. 그러나 현재의 신약개발 환경에서는 이러한 약물들이 임상 후보가 될 가능성은 낮다. 이럴 경우 최신 기술의 사용을 주저해서는 안 된다.

제형을 개발하는 여러 방식 가운데 비정질 제형은 난용성 화합물을 적용하기에 가장 우수한 옵션에 속할 수 있다. ASD 기법에서 MBP는 스케일이 작아도 되고 수율이 높으며 효과가 좋고 비용도 줄일 수 있는 여러 장점을 제공한다. □